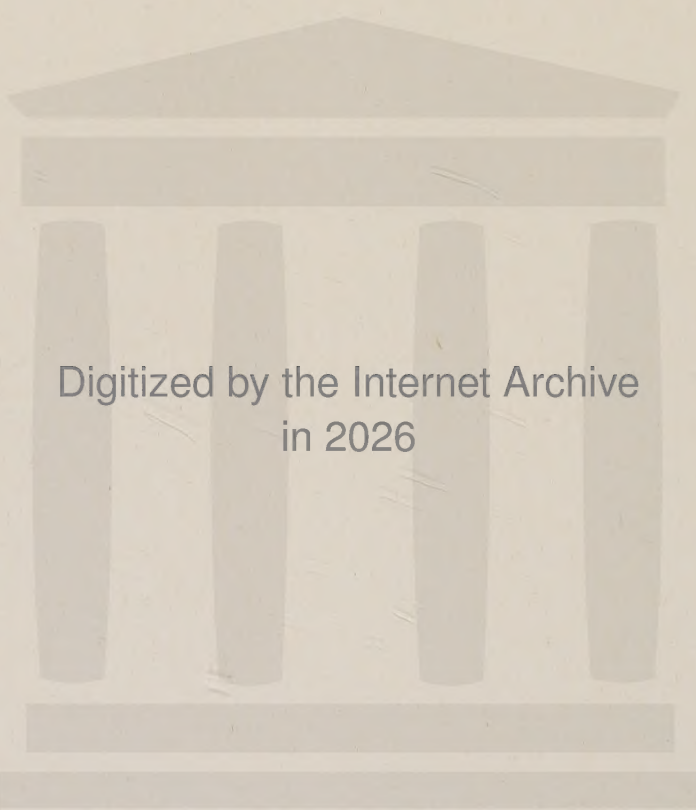


Helmut Onacker

=

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. E. Keining)

ÜBER DIE MITOTISCHE AKTIVITÄT
IN EPIDERMIS UND ÄUSSERER WURZELSCHEIDE
WÄHREND EINES HAARZYKLUS BEI ALBINOMÄUSEN

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
HELMUT OHNACKER
aus Wörrstadt
Kreis Alzey

1960

Dekan: Prof. Dr. H. Leicher
Referent: Privatdozent Dr. O. Braun-Falco
Korreferent: Prof. Dr. E. Keining
Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1960

Datum des Diploms 22. JUNI 1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALTSÜBERSICHT

Seite

I. EINLEITUNG UND LITERARISCHE ÜBERSICHT 1

1. Entwicklung und Wachstum der ersten Haargeneration 1
2. Entwicklung und Wachstum der folgenden Haargenerationen . . 4
3. Die Haarwachstumswelle 5
4. Veränderungen in der gesamten Haut während des Wachstums-
zyklus 6
 - a) Veränderungen der Epidermis während des Haarwachstums-
zyklus 7
 - b) Veränderungen der äußeren Wurzelscheide während des
Haarwachstumszyklus 9
 - c) Veränderungen des Corium und der Subcutis während des
Haarwachstumszyklus 11
 - d) Veränderungen in der Gefäßversorgung der Haut während
des Haarwachstumszyklus 12
5. Bisherige Angaben über Mitosen in der Epidermis und der
äußeren Wurzelscheide 13
 - a) Mitosen in der Epidermis 13
 - b) Die Tagesperiodizität der Zellteilungen in der Epidermis . 14
 - c) Die Abhängigkeit der mitotischen Aktivität in der
Epidermis vom Geschlecht der Tiere 14
 - d) Die Abhängigkeit der mitotischen Aktivität in der
Epidermis vom Alter der Tiere 15
 - e) Die mitotische Aktivität in der äußeren Wurzelscheide . . 15

II. MATERIAL UND METHODEN 16

1. Die Methode der Epilation 16
2. Die Colchicin-Technik 18
3. Material und Versuchsanordnung 20

III. ERGEBNISSE 22

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE 35

1. Vergleich der Werte der mit Colcemid behandelten Tiere mit
den Werten der unbehandelten Tieren 35
2. Die Mitosenzahlen in der Epidermis 35

3. Die Mitosenzahlen im oberhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil (Abschnitt I) der äußeren Wurzelscheide	37
4. Die Mitosenzahlen im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil (Abschnitt II) der äußeren Wurzelscheide	38
5. Die Beziehungen der Mitosenzahlen der Epidermis und der beiden Abschnitte der äußeren Wurzelscheide zum Haarzyklus	39
6. Vergleich der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mitosenzahlen in der Epidermis mit entsprechenden Werten anderer Autoren	40
V. ZUSAMMENFASSUNG	42
VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN	45
1. Tabellen	47
2. Abbildungen	58
VII. LITERATURVERZEICHNIS	63

I. EINLEITUNG UND LITERARISCHE ÜBERSICHT

Um die in dieser Arbeit behandelte Fragestellung zu erläutern, ist es notwendig, zunächst einen Überblick über den heutigen Wissensstand von der Entwicklung des Haares und den damit verbundenen Veränderungen in der gesamten Haut, insbesondere der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide, zu geben. Hierbei sollen in erster Linie die Verhältnisse für Ratte und Maus als wichtigsten Laboratoriumstieren dargestellt werden.

1. Entwicklung und Wachstum der ersten Haargeneration

Die Haare wachsen im Gegensatz zur Epidermis nicht kontinuierlich das ganze Leben hindurch, vielmehr unterliegt ihr Wachstum einem rhythmischen Ablauf (Küntzel, Vago & Seitz 1937). In einem Haarfollikel vollzieht sich ein ständiger Wechsel zwischen Wachstumsperiode, in der ein Haar gebildet wird und wächst, und Ruheperiode, in der das Haar das Kolbenhaarstadium erreicht hat und nicht mehr weiterwächst, sondern in Ruhe bis zum Ausfallen verbleibt. Wachstumsperiode und Ruheperiode bilden zusammen den Haarwachstumszyklus. Mit Beendigung der Ruheperiode wird der Follikel wieder aktiv und bringt im Verlauf dieser neuen Wachstumsperiode ein weiteres Haar hervor, worauf ebenfalls wieder eine Ruheperiode folgt. Während des Lebens bildet ein Haarfollikel also durch diese periodisch ablaufenden Haarwachstumszyklen viele Generationen von Haaren. Die grundlegenden Vorgänge der Haarentwicklung und des Haarwachstums sind bei allen Säugetieren im Prinzip die gleichen (Danneel 1931, Chase 1954). Während Danneel lediglich zwischen der Bildung des Haarfollikels einerseits und der des Haares andererseits unterscheidet und jede weitere Einteilung der Entwicklungsvorgänge in Stadien als zu starr und zu verwirrend ablehnt, haben andere Autoren zur besseren Verständigung die Haarentwicklung in genau definierte Abschnitte eingeteilt. So beschreibt z. B. Stöhr (1903) ein Haarkeimstadium, ein Haarzapfenstadium, ein Bulbuszapfenstadium und ein Scheidenhaarstadium. Für die vorliegende Arbeit scheint es angebracht, die von Dry (1926) erstmals für die Entwicklung des Mäusehaares vorgeschlagene Einteilung zu benutzen.

Dry unterscheidet die drei folgenden Hauptstadien:

1. Anagen, die Wachstumsperiode, die durch die Proliferation des Haarkeims, die Bildung des Bulbus und die Produktion des Haares gekennzeichnet ist.

2. Catagen, das kurze Übergangsstadium von der Wachstumsperiode zur Ruheperiode, das durch das Nachlassen der Proliferation und die Bildung des Kolbenhaares sowie des neuen Haarkeims charakterisiert ist.
3. Telogen, die Ruheperiode, bei deren Beginn das Haar schon als Kolbenhaar vorliegt und nicht mehr weiter wächst.

Während des Anagen ereignen sich im Haarfollikel tiefgreifende Veränderungen. Deshalb schlugen Chase, Rauch & Smith (1951) vor, dieses Stadium in sechs weitere Unterstadien, Anagen I-VI, zu unterteilen. Da diese weitere, detaillierte Unterteilung des Anagen auch in dieser Arbeit benutzt wird, soll sie in der nun folgenden Beschreibung der Haarentwicklung als Schema dienen.

Die Entwicklung der Haarfollikel bei der Maus und der Ratte beginnt ungefähr drei bis vier Tage vor der Geburt (Fraser 1928, Chase 1954, Montagna 1956). Zu diesem Zeitpunkt erscheint in der basalen Schicht der Epidermis (Stratum germinativum) als erstes sichtbares Zeichen eines späteren Haarfollikels eine linsenförmige Zellanhäufung, die sich bald deutlich gegen das Bindegewebe vorwölbt: der Haarkeim. An der konvexen Unterseite des Haarkeims zeigt das Corium eine Zellverdichtung, die spätere bindegewebige Papille. Durch rege mitotische Zellteilung vergrößert sich die entstandene solide Epithelknospe und wächst weiter in das Corium vor. Diese Vorgänge bilden das Anagen I. Anagen II: etwa einen Tag später zeigt die Epithelknospe an ihrem unteren Ende eine Delle, in der die Papillenzellen liegen. Indem die Epithelzellen weiter in die Tiefe wachsen, umhüllen sie die kugelförmige Ansammlung der Papillenzellen. So entsteht die Papillenhöhlung am unteren Ende des Follikels, der Bulbus des Haarfollikels beginnt sich zu bilden. Direkt über der basalen Schicht der Epithelzellen, die die Papille umhüllen, entsteht jetzt eine dünne Keratinkuppel: der Beginn der inneren Wurzelscheide. Mit der Bildung der inneren Wurzelscheide trennt sich der Kern des Follikels, in der Nähe des Bulbus beginnend, von den peripheren Zellen, die zur äußeren Wurzelscheide werden und ihre Verbindung mit dem Stratum germinativum der Epidermis behalten (Butcher 1951, Chase 1954). Anagen III: die innere Wurzelscheide spitzt sich zu und dringt nach oben in die Röhre der äußeren Wurzelscheide vor. Der Bulbus ist voll ausgebildet, die Papillenhöhlung verengt sich an der Basis, bleibt aber im ganzen noch rund. Die Basis des Follikels dringt durch die fortgesetzte Proliferation in der äußeren Wurzelscheide weiter in die Tiefe. Dieses Stadium dauert ungefähr einen Tag. Anagen IV: in diesem Stadium, das zwei bis drei Tage dauert, hat die Haarbildung schon begonnen. Die Haarspitze steht ungefähr in

der Höhe der Basis der Talgdrüse, die Papillenhöhlung ist lang und eng. Der Follikel erreicht seinen tiefsten Stand. Anagen V: der Bulbus erreicht seinen größten Durchmesser, die Papillenhöhlung wird noch enger zusammenge-drückt, die Haarspitze hat die Epidermis erreicht. Dieses Stadium dauert un-gefähr zwei Tage. Anagen VI: In diesem Stadium, das bei der Maus acht bis neun Tage dauert, taucht das Haar über der Hautoberfläche auf und wächst, ohne daß eine Formveränderung im Bulbus eintritt, ungefähr 1 mm am Tag weiter. Die Entwicklungsphase des Haarfollikels erstreckt sich also von Anagen I - IV, das eigentliche, äußerlich sichtbare Haarwachstum fin-det im Anagen VI statt (Chase 1954). Mit Ausnahme von Anagen VI, das in der Kopfhaut des Menschen z. B. zwei Jahre oder länger bestehen bleiben kann, gibt es nur geringe Schwankungen in der Dauer der übrigen Anagenun-terstadien zwischen den einzelnen Species (Chase 1954). Ungefähr am 17. bis 19. Lebenstag ist bei der Maus und der Ratte das Wachstum des ersten Haa-res beendet (Butcher 1934, 1951; Chase, Rauch & Smith 1951; Chase 1954; Montagna 1956), und es erfolgt jetzt in einem raschen Übergangsstadium, dem Catagen, die Umwandlung des aktiven Follikels mit dem Papillenhaar in den Ruhefollikel mit dem Kolbenhaar. Diese Umfor-mung umfaßt nur den unterhalb der Talgdrüse gelegenen Teil des Follikels (Dry 1926). Die Zellproliferation in der Matrix des Bulbus hört auf, der obe-re Anteil des Bulbus wird in einen verhornten pinselartigen Kolben und in die Kapsel aus teilweise verhornten Zellen umgewandelt, die diesen Kolben um-gibt (Chase 1954, Montagna 1956). Um die Kapsel befindet sich eine Schicht von indifferenten epidermalen Zellen, die offenbar der äußeren Wurzelscheide entstammen (Montagna 1956): der epitheliale Sack. Unter dem epithelialen Sack werden der übrige Bulbusanteil und die untere äußere Wurzelscheide auf einen epithelialen Zellstrang reduziert, dessen Zellen weitge-hend zugrunde gehen (Küntzel, Vago & Seitz 1937; Chase 1954, 1955, 1958; Montagna & van Scott 1958; Bullough & Laurence 1958). Die innere Wurzelscheide verschwindet völlig (Dry 1926), das Kol-benhaar bewegt sich nach oben und erreicht etwas unterhalb der Höhe der Talg-drüse seine endgültige Ruhelage, in der es bis zum Ausfallen verhart. Die leere äußere Wurzelscheide bildet, wie schon erwähnt, mit den Resten des Bulbus zusammen einen Epithelstrang, verkürzt sich und bewegt sich mit den Überresten der Papille, deren Zellen größtenteils zugrunde gehen, ebenfalls nach oben (Butcher 1951). Durch diese Vorgänge, die sich innerhalb von zwei bis drei Tagen ereignen, verkürzt sich der Follikel von seiner Basis an nach oben zu, besitzt nur noch ein Drittel seiner vorherigen Länge und liegt völlig im Corium (Chase 1954). Der Haarkeim der nächsten Haargenera-

tion wird bei der Maus nach Dry (1926) im späten Catagen zwischen der Kolbenkapsel und der Papille sichtbar. Über seinen Ursprung besteht noch Unklarheit. Wahrscheinlich geht er aus den Überresten des epithelialen Stranges, die mit der oberen äußeren Wurzelscheide zusammenhängen (Chase 1954), hervor. Nach Montagna (1956) wird er aus den Zellen der äußeren Wurzelscheide in der oberen Follikelhälfte gebildet und ist im Epithelstrang und im epithelialen Sack enthalten. Mit der Beendigung der raschen Umwandlungen des unteren Follikel- und Haarabschnittes im Catagen wird bei der Maus und der Ratte um den 19. bis 22. Tag (Chase, Rauch & Smith 1951; Wolbach 1951; Butcher 1951; Montagna 1956) das Ruhestadium oder Telogen erreicht, das bis zum Wiedereinsetzen der mitotischen Aktivität im Keim des neuen Haares, also bis zu dessen Anagen I, dauert. Im Telogen findet praktisch keine Veränderung im Haarfollikel mehr statt, der während dieser Phase der Inaktivität in dem Zustand verharret, in dem er am Ende des Catagen angetroffen wurde. Das Telogenstadium dauert im Verlauf der ersten drei Haarzyklen bei der Maus 10 Tage oder weniger (Dry 1926; Chase, Rauch & Smith 1951). Wolbach (1951) fand bei seinen Untersuchungen, daß das Ruhestadium sehr kurz ist und höchstens wenige Tage dauert. Er sah in 28 Tage alten Mäusen, daß das Wachstum der 2. Haarfollikelgeneration schon so weit fortgeschritten war, wie es beim ersten Haarkleid in Mäusen im Alter von 3 bis 4 Tagen vorzuliegen pflegt. Ähnliche Verhältnisse fand auch Andreasen (1953). Bei der Ratte dauert das Telogenstadium etwa bis zum 32. - 34. Tag (Butcher 1934).

2. Entwicklung und Wachstum der folgenden Haargenerationen

Abgesehen von der Tatsache, daß der neue Haarkeim nun nicht mehr als Epithelknospe direkt von den basalen Schichten der Epidermis aus in die Tiefe wächst, durchläuft jede folgende Haargeneration die gleichen Entwicklungsphasen, wie sie hier für das erste Haarkleid beschrieben wurden (Dry 1926, Chase, Rauch & Smith 1951, Chase 1954). Das Anagen I der 2. Haargeneration beginnt bei der Maus um den 30. Tag herum (Dry 1926, Chase 1954), nach Wolbach (1951) und Andreasen (1953) schon einige Tage früher, mit dem Wiedereinsetzen der mitotischen Aktivität im Keim des neuen Follikels, der gegen Ende des Catagen (s.o.) an der Basis des ruhenden Follikels gebildet wurde. Von hier aus erfolgt die Bildung der 2. Haargeneration in gleicher Weise, wie es schon für die Entwicklung des ersten Haares dargestellt wurde. Die Auffassungen vom Ursprung der Pa-

pille der neuen Haargeneration sind allerdings noch geteilt. Butcher (1951) und Dry (1926) sind der Meinung, daß die Papille völlig neu gebildet wird, nachdem die alte zugrunde gegangen ist. Segall (1918) und Wolbach (1951) vertreten dagegen die Ansicht, daß die Papille der neuen Haargeneration aus den Überresten der alten, nur teilweise zugrunde gegangenen Papille hervorgeht, die während des Telogen als eine Anhäufung von dunkelgefärbten Zellen an der Basis des ruhenden Follikels liegen. Für die letztere Auffassung sprechen auch neuere Untersuchungen von Braun-Falco & Theisen (1953), die den empfindlichsten Teil des Haarfollikels, den Bulbus, durch Substanzen, die SH-Gruppen blockieren, zerstörten. Es zeigte sich, daß der verbleibende Follikelrest nur dann nach einer gewissen Zeit zur Regeneration eines neuen Bulbus und damit eines neuen Haares angeregt wurde, wenn seine Papille nicht völlig zerstört worden war, so daß sich aus ihren Überresten eine neue Papille bilden konnte. In allen Follikelresten, deren Papillen völlig zugrunde gegangen waren, erfolgte auch nach einer längeren Zeitspanne keine Entwicklung eines typischen Bulbus und damit auch keine Haarbildung mehr. Die Bildung einer neuen Papille aus dem umgebenden Bindegewebe konnte nie beobachtet werden. Bei der Maus ist der Wachstumszyklus der 1. Haargeneration ungefähr nach einem Monat beendet, der der 2. ungefähr mit 2 Monaten und der der 3. ungefähr mit 3 Monaten (Dry 1926). Bei der Ratte dauern die ersten Haarwachstumszyklen jeweils etwa 34-35 Tage (Butcher 1934).

3. Die Haarwachstumswelle

Das Wachstum einer neuen Haargeneration erfolgt bei der Maus und der Ratte nicht an allen Stellen des Körpers gleichzeitig, sondern es beginnt an einer bestimmten Körperstelle und breitet sich von hier aus nach einem recht gesetzmäßigen Schema in Form einer Wachstumswelle über den ganzen Körper aus (Collins 1918; Dry 1926; Butcher 1934, 1951; Haddow, Elson, Roe, Rudall & Timmis 1945; Fraser 1951; Borum 1954; Mohn 1958). Die Haarwachstumswelle beginnt bei der Maus am Kopf und an der Bauchseite und läuft über die Flanken aufwärts zur Rückenmitte, wo die Wellen beider Seiten in der Medianlinie zusammentreffen. Von hier breitet sich die Welle nach vorn und nach hinten aus. Ähnliche Wachstumsmuster haben Butcher (1934), Haddow, Elson, Roe, Rudall & Timmis (1945) und Dieke (1947, 1948) für die Ratte beschrieben. Nach Butcher beginnt bei der Ratte das Wachstum der neuen Follikelgeneration an der Bauchseite 2 bis 3 Tage früher als am Rücken. Der Haarwechselrhythmus erfolgt bei der Maus und der Ratte unabhängig von der Jahreszeit. In Maus und Ratte sind

die Haarfollikel eines begrenzten Gebietes während der Wachstumsperiode zwar etwa alle in der gleichen Phase, aber zwischen verschiedenen Körperregionen bestehen durch den wellenförmigen Ablauf des Wachstums doch größere zeitliche Unterschiede. Diese Erkenntnis ist für experimentelle Untersuchungen an der Haut dieser Tiere besonders wichtig. Wenn das Telogenstadium einer Haargeneration erreicht ist, verlieren sich die zeitlichen Unterschiede, weil schließlich auch diejenigen Gebiete das Ruhestadium erreichen, die zuletzt von der Wachstumswelle ergriffen wurde. Man kann wohl sagen, daß sich gegen Ende des Telogen alle Haare auf der gesamten Körperoberfläche im Ruhezustand befinden. Das gilt jedoch nur für die beiden ersten Haargenerationen, denn Dry (1926) beobachtete, daß die 4. Haargeneration manchmal schon am Bauch beginnt, bevor die 3. ihr Wachstum am Rücken beendet hat.

4. Veränderungen in der gesamten Haut während des Haarwachstumszyklus

Die Entwicklungsgeschichte der Follikel zeigt, daß eine morphologische Kontinuität zwischen den basalen Epidermisschichten, der äußeren Wurzelscheide, dem Haarkeim oder der späteren Matrix des Bulbus und den peripheren Zellen der Talgdrüse besteht. Neben der morphologischen Beziehung weisen diese Abschnitte auch in funktioneller Hinsicht eine gewisse Übereinstimmung auf: ihre Zellen haben alle das Vermögen, sich zu teilen, zu verhornen und Glykogen sowie Lipoide zu speichern (Chase 1954). Chase (1954) hat sie deshalb als "Komponenten des Keimepithels" zusammengefaßt. Die funktionelle Zusammengehörigkeit der Teile des "Keimepithels" zeigt sich auch daran, daß mit Beginn des Haarwachstumszyklus im frühen Anagen zunächst alle vier Komponenten zu erhöhter mitotischer Aktivität angeregt werden (Chase 1954). Erst wenn die Haarbildung begonnen hat, beschränkt sich die mitotische Aktivität fast ausschließlich auf die Matrix des Haarbulbus, als ob die gesamte verfügbare Energie nun der Haarbildung zugute kommen sollte (Chase 1954). Es bestehen aber nicht nur funktionelle Zusammenhänge zwischen den einzelnen Teilen des Keimepithels, sondern auch zwischen dem Keimepithel als Ganzem und den mesodermalen Bestandteilen der Haut: dem Corium, der Subcutis, dem Blutgefäßsystem. So spielen die mesodermalen Anteile der Haut als induzierende und ernärende Faktoren für die Differenzierung der Teile des Keimepithels eine große Rolle. Chase (1954) faßt deshalb die gesamte Haut als ein umfassendes System ("integrated system") auf, in dem eine Gruppe von Follikeln mit dem umgebenden Gewebe eine

Einheit bilden. Nach diesen Feststellungen scheint es selbstverständlich, daß mit jedem Haarwachstumszyklus auch tiefgreifende Veränderungen in der gesamten übrigen Haut erfolgen müssen. Diese sollen nun für die einzelnen Komponenten der Haut, soweit sie bis jetzt näher untersucht sind, dargestellt werden.

a) Veränderungen der Epidermis während des Haarwachstumszyklus

Auf die aus der Entwicklungsgeschichte der Haarfollikel ersichtliche morphologische Kontinuität zwischen Epidermis und Haarfollikeln wurde schon hingewiesen. Daß aber auch enge funktionelle Zusammenhänge bestehen müssen, zeigt schon der Vorgang der Dedifferenzierung der Epidermis bei der Maus: In der behaarten Körperregion besteht die Epidermis der Maus normalerweise aus zwei bis drei Schichten, über deren Nomenklatur aber keine einheitliche Auffassung besteht. Biagini (1949) führt die folgenden Schichten an: ein Stratum germinativum und ein Stratum corneum, zwischen denen in wechselnder Weise eine weitere Schicht vorkommt, die eine Zwischenstellung zwischen dem Stratum granulosum und Stratum lucidum der menschlichen Haut einnimmt. Ein Stratum spinosum fehlt seiner Meinung nach. Dagegen sind nach Hanson (1947), die die Einteilung der verschiedenen Kategorien von Epidermiszellen mehr nach zytologischen Kriterien vornimmt als nach ihrer Lage in einer bestimmten Schicht der Epidermis, die folgenden Strata zu unterscheiden: ein Stratum germinativum, ein Stratum spinosum, ein Stratum granulosum, ein Stratum lucidum und ein Stratum corneum. Mit Ausnahme des Stratum corneum bilden aber alle diese verschiedenen Zellarten keine durchgehenden Zellagen mehr, sondern liegen als diskontinuierliche, miteinander vermischte Schichten vor: In der basalen Zellschicht der Epidermis findet man sowohl Zellen des Stratum spinosum als auch solche des Stratum germinativum. Stratum granulosum und lucidum bestehen nur noch aus versprengten Gruppen von keratohyalinhaltigen bzw. eleidinhaltigen Zellen. Die Epidermis der behaarten Körperregion der Maus ist also nach Hanson nicht mehr aus einzelnen wohldefinierten Schichten aufgebaut. Sie liegt jedoch nicht von Anfang an in dieser relativ wenig differenzierten, ungeschichteten Form vor, sondern wird zunächst während der ersten Lebenstage völlig ausdifferenziert. Dann erfährt sie aber normalerweise gleichzeitig mit der Verkürzung und Rückbildung der Haarfollikel am Ende des Wachstums des ersten Haarkleides eine Dedifferenzierung und verbleibt im allgemeinen für den Rest des Lebens in diesem undifferenzierten Zustand (David 1934, Hanson 1947). Verzögert man die Rückbildung der Follikel der ersten Haargeneration durch Auszupfen der noch wachsenden Haare, dann tritt eine ganz analoge Verzögerung in der Dediffe-

renzierung der Epidermis in diesem Gebiet ein. Dies läßt annehmen, daß beide Vorgänge durch den gleichen Mechanismus reguliert werden (David 1934). Während David also eine Dickenabnahme der Epidermis wohl vorwiegend während des Catagen des Haarwachstumszyklus beobachtete, geht aus der Arbeit von Gibbs (1941) hervor, daß die Dicke der Epidermis gerade während der Zeit verringert wird, während der die Follikel in die Länge wachsen (etwa zwischen dem 6. und 13. Tag). David räumt zwar ein, daß die Epidermis auch im späteren Leben die Fähigkeit behält, sich unter besonderen Umständen (z. B. nach Behandlung mit Benzylmercaptan, nach Kolloidumverbänden oder in der neu gebildeten Epidermis an den Stellen erfolgloser Hautübertragungen) in die verschiedenen Schichten auszudifferenzieren. Sie verneint aber, daß eine derartige Redifferenzierung der Epidermis als normaler Vorgang weiterhin im Zusammenhang mit dem Wachstum jeder späteren Haarfollikelgeneration erfolgt. Chase, Montagna & Malone (1953) konnten dagegen zeigen, daß die Epidermis im frühen Anagen (I - IV) eines jeden Haarwachstumszyklus zwei- bis dreimal so dick wird wie im Telogen. Diese Hyperplasie der Epidermis ist die Folge einer erhöhten mitotischen Aktivität in den basalen Schichten und damit auf eine Vermehrung der epidermalen Zellen zurückzuführen (Chase, Montagna & Malone 1953, Griesemer 1956). Im Anagen IV nimmt die Dicke der Epidermis dann rasch wieder auf ihre Telogenhöhe ab. Während des Anagen V bis zum Beginn des Anagen VI sinkt die Dicke der Epidermis noch weiter ab und bleibt praktisch während des ganzen Anagen VI unter der normalen Telogenhöhe. Bis zum Telogen hat die Epidermis dann wieder ihre normale Dicke von ungefähr 25 μ erreicht (Chase, Montagna & Malone 1953). Während auch Mottram (1945) eine Abnahme der mitotischen Aktivität in der Epidermis während der Zeit des aktiven Wachstums der Haare fand, was mit der von Chase, Montagna & Malone (1953) beschriebenen Hypoplasie der Epidermis während des Anagen VI übereinstimmt, konnte Klinken-Rasmussen (1954 a, 1954 b), der Mäuse von der Geburt an bis zum Alter von 8 Wochen untersuchte, weder in der Zellzahl noch in der Mitoserate der Epidermis eine Beziehung zu den beiden ersten Haarwachstumszyklen erkennen: die epidermale Mitoserate fiel in den ersten 4 bis 6 Lebenswochen stetig ab und nahm in der 7. und 8. Woche wieder zu. Klinken-Rasmussen (1954 b) räumt zwar ein, daß diese Zunahme in der 7. und 8. Woche "mit der Eruption der 3. Haargeneration" in Zusammenhang gebracht werden kann, hält dies aber nicht für wahrscheinlich. Die Verdickung der Epidermis während des frühen Anagen (I - IV) ist seiner Meinung nach einem Keratinzuwachs im Stratum corneum zuzuschreiben. Für einen funktionellen Zusam-

menhang zwischen Epidermis und Haarfollikel sprechen aber auch die biochemischen Untersuchungen von Griesemer (1956). Er fand während des frühen Anagen, als die Epidermis sich in ihrer Dicke verdoppelt hatte, eine Zunahme der Aktivität der Atmungsfermente (Bernsteinsäuredehydrogenase, Cytochromoxydase) und des Ribonucleinsäuregehaltes der Epidermiszellen der Ratte.

b) Veränderungen der äußeren Wurzelscheide während des Haarwachstumszyklus

Die äußere Wurzelscheide wird als Bestandteil des Haarfollikels natürlich von dessen Umwandlungen während des Haarwachstumszyklus mitbetroffen. Diese Umformung betrifft sie aber nicht in ihrer Gesamtheit, sondern nur ihren unterhalb der Talgdrüse gelegenen Abschnitt (Dry 1926). Zu Beginn des Wachstums einer neuen Haargeneration ist die äußere Wurzelscheide in ihrem unteren Anteil noch nicht als solche zu erkennen. Man sieht nur, wie der Haarkeim sich durch intensive mitotische Teilung vergrößert, in die Länge streckt und als solider Zellzapfen in die Tiefe vorwächst. Sehr bald jedoch kann man schon zwei Wachstumszentren unterscheiden: Das eine besteht aus den Zellen der äußeren Wurzelscheide, die auch die Kapsel um den Haarkolben bilden. Aus ihnen geht der untere Teil der äußeren Wurzelscheide hervor. Das andere Wachstumszentrum umfaßt die Zellen an der Basis des Follikels in unmittelbarer Nachbarschaft der dermalen Papille. Aus ihnen entsteht der Bulbus (Chase 1958). Mit der Entstehung eines regelrechten Bulbus und der Bildung der inneren Wurzelscheide (Anagen II - III) trennen sich die peripheren Zellen deutlich als äußere Wurzelscheide von dem Kern des Follikels (innere Wurzelscheide und Haar) ab (Butcher 1951, Chase 1954). Durch die mitotische Aktivität in der äußeren Wurzelscheide wächst der Follikel nun weiter in die Länge (Chase, Rauch & Smith 1951, Chase, Montagna & Malone 1953, Bullough & Laurence 1958). Nach Dry (1926), Chase, Rauch & Smith (1951) und Chase, Montagna & Malone (1953) erreicht der Haarfollikel um den 7. Tag (Anagen IV) seine größte Länge, die das Dreifache der Länge eines ruhenden Follikels im Telogen betragen soll. Diese maximale Länge soll bis zum Beginn des Catagen, also praktisch während der ganzen Zeit des eigentlichen Haarwachstums, erhalten bleiben. Bullough & Laurence (1958) hingegen legen sich nicht so genau fest und nehmen an, daß der Follikel im Anagen IV - VI seine größte Länge erreicht, die ihrer Meinung nach sechsmal länger ist als im Ruhezustand. Nach Gibbs (1941) erreichen die Follikel der ersten Haargeneration etwa um den 13. bis 14. Lebenstag ihre größte Länge. Wenn der Haarfollikel auf seine endgültige Länge ausgewachsen ist, nimmt der Glykogengehalt im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil der äußeren Wurzelscheide stark zu. In gewöhnli-

chen histologischen Präparaten erscheinen die Zellen in diesem Abschnitt dann deutlich vakuolisiert, da das Glykogen durch die normalen Fixierungsmethoden herausgelöst wird (Montagna, Chase & Hamilton 1951; Montagna, Chase & Lobitz 1952; Chase 1954; Montagna & van Scott 1958; Braun-Falco 1958). Mit Beendigung des aktiven Haarwachstums im Catagen verschwindet das Glykogen wieder aus den Zellen der äußeren Wurzelscheide (Montagna, Chase & Lobitz 1952, Shipman, Chase & Montagna 1955; Chase 1955), das Kolbenhaar wird gebildet und steigt in seine Ruhelage ins Corium aufwärts. Die äußere Wurzelscheide bleibt hinter dem hochsteigenden Kolbenhaar zunächst noch etwas zurück und bildet für kurze Zeit einen leeren Schlauch (Dry 1926; Küntzel, Vago und Seitz 1937; Butcher 1951). Um die Kapsel des Haar Kolbens herum entsteht aus der äußeren Wurzelscheide eine Schicht indifferenter epidermaler Zellen: der epitheliale Sack (Montagna 1956). Darunter bildet die kollabierte Röhre der unteren äußeren Wurzelscheide mit den Resten des unteren Bulbusabschnittes einen soliden Strang epithelialer Zellen: den Epithelstrang (Butcher 1951; Chase 1954). Am Ende des Catagen ist also der gesamte unterhalb der Talgdrüse gelegene Abschnitt der äußeren Wurzelscheide bis auf den epithelialen Sack und den Epithelstrang verschwunden. Der Ruhefollikel, der während des Telogen unverändert bleibt, besteht somit praktisch nur aus Elementen der äußeren Wurzelscheide (Andreassen 1953). Epithelialer Sack und Epithelstrang enthalten den Haarkeim der neuen Haar generation (Montagna 1956, Montagna & van Scott 1958), durch dessen mitotische Aktivität im frühen Anagen des nächsten Haarzyklus der unter der Talgdrüse gelegene Abschnitt des Haarfollikels wieder neu gebildet wird.

Der oberhalb der Talgdrüse gelegene Abschnitt der äußeren Wurzelscheide, der direkt in die Epidermis übergeht, macht während des Haarwachstumszyklus keine so tiefgreifenden Veränderungen durch. Er gleicht in seinem morphologischen Aufbau der Epidermis und besitzt wie diese eine oberflächliche Hornschicht, die ständig abschilfert (Montagna & van Scott 1958). Dagegen entspricht der stark zyklusabhängige, unter der Talgdrüse gelegene Anteil der äußeren Wurzelscheide im wesentlichen dem Stratum germinativum dieses konstanten obersten Abschnitts der äußeren Wurzelscheide. Diese Unterschiede im Aufbau und im Verhalten während des Haarzyklus ließen es als zweckmäßig erscheinen, diese beiden Abschnitte der äußeren Wurzelscheide getrennt zu untersuchen. Die äußere Wurzelscheide wurde also in der vorliegenden Arbeit in die beiden folgenden Abschnitte eingeteilt:

1. Den relativ konstanten oberen Abschnitt, der sich von der Unterfläche der Epidermis bis zur Mündung des Talgdrüsenganges erstreckt (Abschnitt I).
2. Den veränderlichen unteren Abschnitt unterhalb der Talgdrüse, der in voll ausdifferenzierten Follikeln auch den Bulbus mit 2 Schichten von stark abgeplatteten Zellen umkleidet (Abschnitt II).

c) Veränderungen des Corium und der Subcutis während
des Haarwachstumszyklus

Während der Wachstumsphase des Haarzyklus ist die Haut der Maus und der Ratte dicker als in der Ruhephase (David 1934, Butcher 1934, Klinken-Rasmussen 1954a). Diese Dickenzunahme ist im wesentlichen durch eine Verdickung des Corium und der Subcutis bedingt, die erfolgt, wenn die Follikel sich verlängern (Butcher 1934, Durward & Rudall 1950). Genauere Untersuchungen über den Ablauf der Veränderungen von Corium und Subcutis während des Haarzyklus bei der Maus haben Chase, Montagna & Malone (1953) und Andreasen (1953) durchgeführt. Chase, Montagna & Malone (1953) fanden, daß im frühen Anagen (II - III) Corium und Subcutis etwas dicker zu werden beginnen. Dies tritt also gerade ein, wenn der Bulbus und die innere Wurzelscheide sich entwickeln, und der Follikel durch starke mitotische Aktivität in der äußeren Wurzelscheide in die Tiefe vorwächst. Offenbar setzt die Dickenzunahme der Subcutis etwas später ein als beim Corium. Wenn die Haarfollikel den die Subcutis begrenzenden Panniculus carnosus erreicht haben und damit (nach Chase, Rauch & Smith 1951; Chase, Montagna & Malone 1953) auf ihre endgültige Länge ausgewachsen sind (Anagen IV), erreichen auch Corium und Subcutis ihre maximale Dicke. Das Corium ist jetzt ungefähr einundeinhalbmal und die Subcutis ist zwei- bis dreimal so dick wie im Telogenstadium. Diese maximale Dicke sollen Corium und Subcutis während des restlichen Anagen (V - VI) konstant beibehalten, um während des Catagen dann wieder auf ihre normale Telogendicke abzunehmen. Das steht in gewissem Gegensatz zu den Ergebnissen von Andreasen (1953), der die Gesamtdicke der Rückenhaul von Mäusen während der drei ersten Haarwachstumszyklen maß. Seine Messungen zeigen, daß die Haut hier nicht schon nach 7 Tagen ihre größte Dicke erreicht und diese dann mehrere Tage lang konstant beibehält, sondern daß sie nach dem 6. Tag noch weiter an Dicke zunimmt und um den 12. Tag herum, wenn die Haarfollikel ihre größte Länge erreicht haben, am dicksten ist. Um den 16. Tag fällt die Dicke der Haut dann wieder plötzlich auf die ursprüngliche Höhe ab. In den folgenden zwei Haarwachstumszyklen

verhält sich die Dicke der Haut ganz analog. Nach den Messungen von Gibbs (1941) steigt die Dicke von Corium und Subcutis zwischen dem 1. und 3. Lebenstag langsam und vom 3. bis 11. Lebenstag steil an, um nach dem 11. Tag wieder deutlich abzunehmen. Die drei letztgenannten Arbeiten wurden an verschiedenen Mäusestämmen durchgeführt. Es ist daher wahrscheinlich, daß die unterschiedlichen Ergebnisse durch die Verschiedenartigkeit der benutzten Tierstämme bedingt sind.

Die Verdickung von Corium und Subcutis ist nicht durch eine Zellvermehrung in diesen Schichten bedingt (Chase, Montagna & Malone 1953). Im Corium ist sie möglicherweise auf eine erhöhte Blutversorgung (Haddow, Elson, Roe, Rudall & Timmis 1945, Durward & Rudall 1949) und eine Vermehrung der Gewebsflüssigkeit (Butcher & Grokoest 1941) zurückzuführen. Über die Ursachen der Dickenzunahme der Subcutis gehen die Meinungen auseinander. Während Butcher (1934), Chase, Montagna & Malone (1953) annehmen, daß eine wirkliche Zunahme der Fettmenge in den schon vorhandenen Fettzellen erfolgt, konnten Borodach & Montagna (1956) diese Ansicht nicht bestätigen. Letztere erklären die Verdickung der Subcutis als reine Verdrängungserscheinung: die in die Subcutis vordringenden Haarfollikel führen zu einer Verdrängung des subcutanen Fettgewebes, das sich damit wie eine in einem Gefäß befindliche Flüssigkeit verhält, in die man feste Gegenstände eintaucht. Dafür könnte auch sprechen, daß die Dickenzunahme der Subcutis etwas später beginnt als die des Corium, da die Follikel eine gewisse Zeit brauchen, um von ihrer Lage hoch im Corium bis zur Corium-Subcutisgrenze und damit ins subcutane Fett vorzuwachsen. Jedenfalls scheint die Dicke von Corium und Subcutis eng mit der jeweiligen Länge und Dicke der Haarfollikel gekoppelt zu sein.

d) Veränderungen in der Gefäßversorgung der Haut während des Haarwachstumszyklus

Haddow & Rudall (1945) und Haddow, Elson, Roe, Rudall & Timmis (1945) fanden bei ihren Untersuchungen der Haarwachstumswelle der Ratte, daß die Hautbezirke, die von der Haarwachstumswelle ergriffen werden, eine stärkere Vaskularisation aufweisen als die Gebiete, in denen die Haarfollikel noch im Ruhestadium sind. Sie glauben, daß der zyklische und wellenförmige Ablauf des Haarwachstums auf rhythmische Veränderungen in der Verteilung des Blutes an die Haarfollikel zurückzuführen ist. Mottaram (1945) konnte darüber hinaus noch nachweisen, daß bei der Maus in Bezirken, in denen die aktiven Haarbulbi von erweiterten und stark mit Blut ge-

füllten Gefäßen umgeben waren, die Kapillaren der Coriumpapillen unter der Epidermis viel weniger deutlich hervortraten als an den Hautabschnitten, in denen die Haarfollikel noch ruhten. Offenbar werden die aktiven Haarfollikel auf Kosten der Epidermis stärker mit Blut versorgt.

5. Bisherige Angaben über Mitosen in der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide

a) Mitosen in der Epidermis

Flemming (1884) erkannte als erster, daß die Regeneration in der Haut der Säugetiere durch mitotische Teilungen in den untersten Epidermisschichten erfolgt. Die quantitative Bestimmung der Mitosen in der Epidermis begann mit der Arbeit von Thuringer (1924), der die meisten Teilungsfiguren im Stratum spinosum sah und deshalb vorschlug, die Bezeichnung Stratum germinativum auf alle Schichten Malpighischer (unverhornter) Zellen auszudehnen. Nachuntersucher fanden jedoch, daß weitaus die meisten Mitosen in der Epidermis der Maus und der Ratte in der basalen Schicht vorkommen (Loeb & Haven 1929, Hammett 1931, Ortiz-Picon 1933). Nach den ersten Mitosenzählungen wurde wiederholt behauptet, daß die für die Epidermis festgestellte Mitoserate zu gering sei, um den Ersatz der ständigen Abschilferung, dessen Notwendigkeit als gesichert gelten kann (Montagna 1952), erklären zu können. So nahm Patzelt (1926) an, daß amitotische Zellteilungen zwischen dem Stratum spinosum und granulosum bei der ständigen Erneuerung der Epidermis eine Rolle spielen könnten. Auch nach Hoepke (1927) ist die Existenz amitotischer Teilungen unter normalen Verhältnissen anzunehmen. Andrew & Andrew (1949) stellten die Hypothese auf, daß Lymphozyten zum Zellersatz in der Epidermis in epitheliale Zellen umgewandelt werden könnten. Klinken-Rasmussen (1954 a, b) und Fular (1955) konnten jedoch auf Grund ihrer eingehenden biometrischen Studien der Epidermis bei der Maus und beim Menschen beweisen, daß die relativ geringe Mitosenzahl der Epidermis für den normalen Zellersatz völlig ausreicht, so daß die Notwendigkeit der Annahme anderer Mechanismen damit entfällt. Es darf daher heute als gesicherte Tatsache gelten, daß die ständige Erneuerung der Epidermis ausschließlich durch mitotische Teilungen in den untersten Schichten erfolgt.

b) Die Tagesperiodizität der Zellteilungen in der Epidermis

Wenn auch der physiologische Zellersatz der Epidermis im Gegensatz zum zyklischen Ablauf der Haarbildung ohne Unterbrechung während des ganzen Lebens hindurch erfolgt, so lassen sich doch im Verlauf eines Tages wie in vielen anderen Geweben auch in der Epidermis Perioden hoher und niedriger mitotischer Aktivität nachweisen. Eine solche Tagesperiodizität wurde unter anderem von Ortiz-Picon (1933), Carleton (1934), Blumenfeld (1939, 1942) und Cooper & Franklin (1940) beschrieben, deren Angaben jedoch über den jeweiligen Zeitpunkt der Perioden maximaler und minimaler mitotischer Aktivität nicht recht übereinstimmen. Bullough (1948 a, b) hat deshalb diesen täglichen Zyklus der Zellteilungsintensität in der Epidermis der Maus näher untersucht. Er stellte fest, daß die mitotische Aktivität in der Epidermis während der Periode, in der die Tiere schliefen, einen Gipfel erreichte, und daß sie am geringsten war, wenn die Tiere wach waren und herumliefen. Bullough (1949 a) konnte dann weiter nachweisen, daß dieser tägliche Zyklus wohl nicht, wie er zuerst vermutete, durch die unterschiedliche Körpertemperatur der Tiere während des Wach- und Schlafzustandes bedingt ist, sondern von der jeweiligen Inanspruchnahme der Zuckerreserven bzw. dem jeweiligen Glykogengehalt des Gewebes abhängt (Bullough 1949 b, Bullough & Eisa 1950). Gleichförmige, tägliche Mitosezyklen sind daher nur bei Tierkolonien mit sorgfältig standardisierten Fütterungs- und Behandlungszeiten möglich, da nur so ein konstantes Verhalten der Tiere bezüglich der Zeiten des Wachens und Schlafens gewährleistet ist (Bullough 1952).

c) Die Abhängigkeit der mitotischen Aktivität in der Epidermis vom Geschlecht der Tiere

Klinken-Rasmussen (1954 b) konnte bei Mäusen von der Geburt bis zum Alter von 8 Wochen keinen bedeutenden Geschlechtsunterschied in der mitotischen Aktivität der Epidermis feststellen. Dagegen fanden Loeb & Haven (1927) beim weiblichen Meerschweinchen, H. F. Bullough (1943) und W. S. Bullough (1946, 1950 a) bei der weiblichen Maus, eine deutliche Abhängigkeit der Zellteilungsintensität in der Epidermis vom oestrogenen Zyklus. Durch Injektionen von oestrogenem Hormon ließ sich die epidermale Mitoserate in ganz analoger Weise beeinflussen (H. F. Bullough 1947, W. S. Bullough 1950 a, b).

d) Die Abhängigkeit der mitotischen Aktivität in der Epidermis
vom Alter der Tiere

Das Verhalten der epidermalen Zellteilungsintensität bei der Maus während der verschiedenen Altersstufen wurden von Ortiz-Picon (1933), Bullough (1949c) und Klinken-Rasmussen (1954b) beschrieben. Ortiz-Picon fand einen starken Abfall der mitotischen Aktivität der Epidermis vom Zeitpunkt der Geburt an bis zum Alter von ungefähr 4 Wochen, was dem starken Wachstum der Tiere in dieser Zeit entspricht. Vom Alter von einem Monat an nahm die Zellteilungsintensität bis zum Alter von 6 bis 9 Monaten wieder allmählich etwas zu, um bis zum Ende des ersten Lebensjahres auf die endgültige Höhe abzufallen. Ähnliche Verhältnisse fand auch Klinken-Rasmussen (1954b). Nach Bullough kann man bezüglich des Verhaltens der mitotischen Aktivität der Epidermis mit fortschreitendem Alter bei der Maus 4 Altersgruppen unterscheiden, von denen die erste, "das unreife Alter", Tiere vom Alter zwischen 1 und 3 Monaten umfaßt und durch eine relativ hohe Mitoserate gekennzeichnet ist.

Auf die Abhängigkeit der epidermalen mitotischen Aktivität vom jeweiligen Stadium des Haarwachstumszyklus wurde schon in Kapitel I, 4. a) hingewiesen.

Aus diesen Ausführungen ist ersichtlich, daß man bei allen Arbeiten über die Zellteilungsintensität der Epidermis bei Mäusen folgende Punkte beachten sollte:

- A. Man muß genau festgelegte Fütterungs- und Behandlungszeiten der Tiere einhalten, da nur so gleichförmige Tageszyklen zu erwarten sind.
- B. Man sollte nur Tiere des gleichen Geschlechts und der gleichen Altersgruppe verwenden (Bullough 1952).
- C. Man muß darauf achten, in welchem Stadium des Haarzyklus sich die Follikel des betreffenden Hautbezirks gerade befinden.

e) Die mitotische Aktivität in der äußeren Wurzelscheide

Klinken-Rasmussen (1954a,b) untersuchte die Zellzahl und Mitoserate in den Haarfollikeln junger Mäuse während der ersten beiden Haarwachstumszyklen, ohne dabei allerdings einzelne Bestandteile des Follikels zu unterscheiden. Er fand eine gewisse Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht der Tiere: sowohl die Zellzahl als auch die Mitoserate der Follikel erreichten bei den Tieren beiderlei Geschlechts im 2. Haarwachstumszyklus nicht

mehr ganz die Werte, die während der 1. Haargeneration gefunden worden waren. Darüber hinaus blieb die Mitoserate im 2. Haarzyklus bei den Weibchen etwas gegenüber der der Männchen zurück.

Die mitotische Aktivität in der äußeren Wurzelscheide selbst ist viel weniger untersucht worden als die Zellteilungsintensität der Epidermis. Der oberhalb der Talgdrüse gelegene Teil der äußeren Wurzelscheide verhält sich bezüglich seiner mitotischen Aktivität ganz wie die Epidermis, der er im morphologischen Aufbau gleicht (Bullough & Laurence 1958). Die Zellteilungsintensität im unterhalb der Talgdrüse gelegenen, veränderlichen Abschnitt der äußeren Wurzelscheide ist vom jeweiligen Stadium des Haarzyklus abhängig. Eine hohe mitotische Aktivität ist hier während der Zeit zu erwarten, in der der Follikel durch die proliferative Tätigkeit der äußeren Wurzelscheide in die Länge wächst. Wenn der Haarfollikel dann seine größte Länge erreicht hat und die Zellen der äußeren Wurzelscheide vermehrt Glykogen speichern, nimmt die mitotische Aktivität stark ab und hat nur mehr regenerativen Charakter (Chase, Montagna & Malone 1953).

Da bisher noch keine zahlenmäßigen Angaben über das Verhalten der mitotischen Aktivität der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide während eines Haarzyklus vorliegen, war es Aufgabe dieser Arbeit, die Veränderungen in der Mitosenzahl der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide im Verlauf eines ganzen, durch Epilation künstlich herbeigeführten und in einem Hautareal synchronisierten Haarwachstumszyklus bei der Maus zu untersuchen.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Die Methode der Epilation

Da bei der Maus und der Ratte das Wachstum der Follikel und der Haare in Form einer Welle über den ganzen Körper fortschreitet und die verschiedenen Stellen der Haut nach einem bestimmten Muster nacheinander erfaßt werden, befinden sich während der Wachstumsphase jeweils nur in einem kleinen Hautbezirk alle Follikel etwa in der gleichen Phase des Haarwachstumszyklus. Für experimentelle Untersuchungen der Haut während des Haarwachstumszyklus ist es jedoch wünschenswert, daß sämtliche Follikel eines größeren Hautbezirkes die verschiedenen Stadien des Haarzyklus gleichzeitig durchlaufen, so daß man zu jedem beliebigen Zeitpunkt alle Haarfollikel in der gleichen

Phase antrifft. Damit wäre vor allem auch die Schnittrichtung bei histologischen Präparaten von der Richtung der Haarwachstumswelle unabhängig. Eine solche Synchronisation aller Haarfollikel eines beliebig großen Hautgebietes erreicht man am besten durch das Auszupfen der Kolbenhaare dieses Hautbezirks während der Telogenphase. Die Haare lassen sich in diesem Stadium sehr leicht und ohne Verletzung der Haut entfernen. Durch diese Art der Epilation wird in allen Follikeln des betreffenden Hautgebiets das Wachstum der nächsten Haargeneration in Gang gesetzt (Collins 1918, David 1934, Schwanitz 1938, Chase 1946, 1949). Der Haarwachstumszyklus läuft damit in dem epilierten Hautbezirk unabhängig von der Haarwachstumswelle des übrigen Körpers ab und behält diese Unabhängigkeit auch während der folgenden Haargenerationen bei (David 1934). Die Größe des epilierten Bezirks spielt keine Rolle, der Ablauf einer neuen Haargeneration bleibt streng auf das epilierte Gebiet beschränkt und greift nicht auf angrenzende, nicht epilierte Bezirke über (David 1934). Einfaches Abschneiden der Haare oder Rasieren bringen das Wachstum der nächsten Haargeneration nicht in Gang (Trotter 1928, David 1934). Ein durch das Auszupfen der Kolbenhaare hervorgerufener Haarwachstumszyklus unterscheidet sich außer dem synchronen Wachstum aller Follikel im epilierten Gebiet nicht von einem durch den physiologischen Reiz entstandenen Haarzyklus (Chase, Rauch & Smith 1951) und ruft genau die gleichen Veränderungen in der gesamten Haut hervor, wie sie beim spontanen Ablauf einer Haargeneration eintreten (Chase, Montagna & Malone 1953). Man kann auf diese Weise also an jeder beliebigen Stelle nach Belieben einen neuen Haarwachstumszyklus in Gang bringen und seinen Ablauf in jeder einzelnen Phase genau verfolgen. Chase, Montagna & Malone (1953) haben Zeitpunkt und Dauer der einzelnen Stadien des Haarwachstumszyklus nach der Epilation wie folgt angegeben: Anagen I: 1. und 2. Tag nach der Epilation; Anagen II: 3. Tag; Anagen III: 4.-5. Tag; Anagen IV: 6.-7. Tag; Anagen V: 8. Tag; Anagen VI: 9.-18. Tag. Catagen: 19.-20. Tag. Telogen: 21. bis etwa 30. Tag. Das stimmt gut mit den Angaben von Chase, Rauch & Smith (1951) überein.

Beim Menschen und beim Meerschweinchen gibt es kein wellenförmiges Haarwachstum. Jeder Haarfollikel hat seinen eigenen Zyklus und ist von den Nachbarfollikeln unabhängig (Chase 1954, 1955, Montagna & van Scott 1958). Auch in der Kopfhaut des Menschen kann man nach dem Ausreißen der Haare eine erhöhte mitotische Aktivität der im Innern des Follikels verbliebenen Zellen beobachten (Giovannini 1890), die schließlich die Bildung eines neuen Haares zur Folge hat, aber dies dauert gewöhnlich sehr lan-

ge (Myers & Hamilton 1951). Die Verzögerung in der Regeneration mag im wesentlichen dadurch bedingt sein, daß die Haare in der Kopfhaut des Menschen meist in der Wachstumsphase, die 2 bis 6 Jahre dauern kann (Chase 1954), angetroffen und ausgerissen werden. Dabei wird dann ein großer Teil des Haarfollikels mitentfernt. Die Regenerationsperiode eines solchen Follikels ist natürlich sehr lang (Montagna 1956).

2. Die Colchicin-Technik

Da sich die vorliegende Arbeit mit Mitosenzählungen in der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide während eines künstlich durch Epilation hervorgerufenen Haarzyklus befaßt, soll an dieser Stelle auch auf die hierbei angewendete Colchicinmethode eingegangen werden. Die Arbeiten von A.P. Dustin (1925, 1929, 1939) leiteten das Studium der Mitosegifte, zu denen auch das Colchicin gehört, ein. Während P. Dustin (1947) schon feststellte, die die verschiedenen Mitosegifte "entweder den Beginn der Prophase oder die Polarisation der Spindel verhindern", erweiterte Bullough (1952) diese Einteilung noch dadurch, daß er zwei Gruppen von Mitosegiften unterschied: erstens jene, die die Antephase (d.h. das Stadium der Mitose, das der sichtbaren Prophase unmittelbar vorangeht) hemmen, und zweitens solche, die dies nicht tun. Zur letzteren Gruppe gehört das Colchicin. Wie Brues (1936) zeigte, hält das Colchicin alle Mitosen in der Metaphase an, ohne die Rate, in der die Teilungen erfolgen, zu beeinflussen. Sentein (1942a,b) kam nach seinen Untersuchungen, die er an Urodelenlarven, Anurenlarven, Kaulquappen und ausgewachsenen Tieren anstellte, ebenfalls zu dem Schluß, daß Colchicin im wesentlichen eine Blockierung der Zellteilung in der Metaphase bewirkt und dabei keine stimulierende Wirkung auf die Mitose ausübt. Solange die Wirkung des Colchicin anhält, können die in Metaphase angehaltenen Mitosen ihre Teilung nicht fortsetzen. Erst wenn die Wirkung nachläßt, beenden einige Kerne möglicherweise ihre Teilung, die meisten gehen jedoch zugrunde. Wie Sentein (1943a,b) weiter zeigen konnte, wirkt das Colchicin auf verschiedene Gewebe der verschiedenen Tierarten in völlig gleicher Weise. Die Wirkung äußert sich immer vor Erscheinen der Spindel, deren Bildung verhindert wird. Die Prophase selbst wird nicht beeinflußt (Sentein 1946). Nach diesen Angaben scheinen die beiden Voraussetzungen erfüllt zu sein, auf denen nach Bullough (1949d) die meisten Studien über Tiermitosen unter Anwendung von Colchicin aufbauen: nämlich erstens, daß das Colchicin im wesentlichen jede Mitose blockiert, die die Metaphase erreicht, und zweitens, daß es die Zahl der

ruhenden Zellen, die in die Mitose eintreten, weder vermehrt noch vermindert. Die optimalen Bedingungen für das Anhalten und Ansammeln aller während einer bestimmten Zeitspanne auftretenden Mitosen mittels der Colchicin-Technik schienen mit der Dosis von 0,1 mg Colchicin pro Maus gegeben, die subcutan in Wasser oder Kochsalzlösung injiziert werden und 9 1/2 Stunden wirken sollte (Allen 1937). Die Wirkungskdauer von 9 1/2 Stunden hat sich jedoch als zu lang erwiesen (Leblond & Stevens 1948, Bullough 1949d). Während Leblond & Stevens (1948) 6 Stunden als optimale Wirkungskdauer bei der Anwendung von Colchicin zur Blockierung aller Mitosen annehmen, ist Bullough (1949d, Bullough & Lawrence 1958) der Meinung, daß man das Colchicin nicht länger als 4-5 Stunden einwirken lassen soll. Nach dieser optimalen Wirkungskdauer beobachteten beide Autoren eine Verminderung der Anzahl der durch Colchicin blockierten Metaphasen. Storey & Leblond (1951) vermuten, daß diese Abnahme der Zahl der Metaphasen nur dadurch vorgetäuscht wird, daß viele der Colchicinmetaphasen nach der Sechsstundenperiode pyknotisch werden und dann nicht mehr als solche zu erkennen sind. Bullough (1949d) hingegen nimmt an, daß das Colchicin nach einer Wirkungskdauer von 4-5 Stunden jegliche weitere Zellteilung überhaupt hemmt, indem es verhindert, daß weitere ruhende Zellen in die Prophase eintreten. Er sah, daß die allgemein-mitosehemmende Wirkung des Colchicin nach den ersten 4-5 Stunden häufig von schweren Schockzuständen begleitet wurde, was oft den Tod der Versuchstiere herbeiführte. Bullough (1949d) glaubt, daß diese beiden Wirkungen des Colchicin möglicherweise mit der Bildung eines toxischen Oxydationsproduktes, Oxydicolchicin (Goodman & Gilman 1941) zusammenhängen. Die Senkung des Blutzuckers durch das Colchicin, welche die Mitosenzahl erheblich beeinflussen könnte (Bullough 1949b, 1950a,b, 1952, Bullough & Eisa 1950), tritt nicht vor Ablauf der ersten 6 Stunden auf (Bullough 1949d).

Im Hinblick auf diese Einschränkungen wurde auch in dieser Arbeit eine Dosis von 0,1 mg Colchicin (Colcemid = Desacetyl-N-methylcolchicin) pro Maus verwendet, die in 0,25 ccm physiolog. NaCl-Lösung subcutan injiziert wurde. Die Tötung der Tiere und die Fixierung der Präparate erfolgte 4 Stunden nach der Injektion, da nach den schon dargelegten Einwänden nur während dieser Periode die oben angeführten Voraussetzungen für die Colchicinmethode (Bullough 1949d) gewährleistet schienen.

Die Mitosen in den Geweben unbehandelter Mäuse sind schwieriger zu bestimmen, da sich besonders die Prophasen und Telophasen nur bei einiger Übung

und unter der Voraussetzung, daß sie durch die histologische Technik nicht allzu sehr alteriert wurden, sicher von den Ruhekernen unterscheiden lassen. Dieser relativ große Unsicherheitsfaktor führt bei den verhältnismäßig geringen Mitosezahlen der unbehandelten Tiere leicht zu Fehlschlüssen, indem Veränderungen als wirklich vorhanden angenommen werden, die in Wirklichkeit nur durch die individuelle Auffassung des jeweiligen Untersuchers und durch die Einflüsse der histologischen Technik bedingt sind. Dies macht sich besonders bei so kleinen Tierkollektiven bemerkbar, wie sie hier verwendet wurden. Diese Nachteile werden bei der Colchicin-Technik auf ein Mindestmaß reduziert. Durch die Anwendung von Colchicin werden praktisch alle Mitosen in der Metaphase angehalten (Brues 1936, Sentein 1942a,b) und sind in diesem Stadium sehr gut von den Ruhekernen zu unterscheiden. Außerdem kann man mit Hilfe des Colchicin alle Mitosen, die sich während einer gewissen Zeitspanne normalerweise bilden, in der Metaphase festhalten. Durch diese Raffung der Mitosen über mehrere Stunden treten etwaige Änderungen deutlicher hervor und müssen nicht mehr so sehr unter dem Vorbehalt betrachtet werden, vielleicht durch individuelle Einflüsse und Faktoren der histologischen Technik vorgetäuscht zu werden.

3. Material und Versuchsanordnung

Es wurden 70 männliche Albino-Mäuse vom Stamm C3H/Hen verwendet, die 23-25 Tage alt waren. Die Tiere befanden sich also im Telogenstadium des ersten Haarwachstumszyklus. Allen 70 Mäusen wurden an einem Tag die Haare in einem ca. 3 - 4 cm² großen Bezirk am kaudalen Rückenabschnitt ausgezupft. Die Fütterungs- und Behandlungszeiten der Tiere waren aus den schon erwähnten Gründen (vgl. Kap. I, 5b) genau festgelegt. Die Fütterung erfolgte morgens zwischen 7.15 und 7.30 und nachmittags zwischen 16.45 und 17.00. Jeden zweiten Tag bekamen 3 Mäuse (die Tiere a,b,c einer jeden Gruppe) um 11 Uhr je eine Injektion von 0,1 mg Colcemid (Desacetyl-N-methylcolchicin) in 0,25 ccm physiolog. Kochsalzlösung subcutan unter die behaarte vordere Rückenhaut. Vier Stunden nach der Injektion wurden die 3 Mäuse zusammen mit 2 unbehandelten Tieren (d,e) durch Nackenschlag getötet. Den getöteten Tieren wurden mit Schere und Pinzette rechts und links je zwei symmetrische Hautlappchen aus dem epilierten Bezirk entnommen. Die Hautlappchen wurden flach auf Korkplatten ausgebreitet und an den Rändern mit Stecknadeln angeheftet, ohne daß sie dabei gedehnt wurden. Die Fixierung erfolgte in 10%iger Formalinlösung für ungefähr 12 Stunden. Darauf wurde die Entwässerung durch Alkohol in steigender Konzentra-

tion, Methylbenzoat und Benzol vorgenommen. Die Einbettung erfolgte in Paraffin (bei 60° C, 12 Stunden). Dann wurden von jedem Hautläppchen 25 Serienschritte von je 5 μ Dicke gemacht. Die Schnittrichtung ging dabei möglichst senkrecht durch die Hautoberfläche und längs durch die Haarfollikel. Die Schnitte wurden nun in üblicher Weise entparaffiniert. Die Färbung erfolgte mit Haemalaun nach Hansen (10 Minuten) und 0,1% Erythrosin (2 Minuten). Danach wurden die gefärbten Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe entwässert. Der Alkohol wurde durch Xylol entzogen. Das Einschließen der Präparate erfolgte durch Kanadabalsam.

Die Zählung der Mitosen geschah folgendermaßen:

Bei jedem Tier wurden die Mitosen in 50 Einheitsstrecken der Epidermis (25 pro Lappchen) von je 0,0425 cm Länge gezählt und daraus der Mittelwert für 1 cm Epidermis errechnet. Die äußere Wurzelscheide wurde aus den oben angegebenen Gründen in einen Abschnitt I (von der Epidermis bis zur Mündung des Talgdrüsenganges) und einen Abschnitt II (unterhalb der Mündung des Talgdrüsenganges) eingeteilt. Bei jedem Tier wurden die Mitosen im betreffenden Abschnitt der äußeren Wurzelscheide von 50 Haarfollikeln (25 je Lappchen) gezählt und daraus der Mittelwert für den jeweiligen Abschnitt der äußeren Wurzelscheide eines Haarfollikels errechnet. Aus den durchschnittlichen Einzelwerten der Mäuse a, b, c, wurden das gesamtarithmetische Mittel (GAM) und die Standardabweichung ($s\bar{x}$) der mit Colcemid behandelten Mäuse einer Gruppe bestimmt (Methode nach Lord 1947). Aus den Einzelwerten der Mäuse d und e ergab sich das gesamtarithmetische Mittel (GAM) und die Standardabweichung ($s\bar{x}$) der unbehandelten Mäuse jeder Gruppe. Insgesamt wurden ungefähr 3 500 Serienschritte durchgemustert. Um mit jeglicher Sicherheit eine wiederholte Auszählung der gleichen Mitose in aufeinanderfolgenden Serienschritten zu vermeiden, wurde nur jeweils jeder 4. Schnitt zur Mitosenbestimmung herangezogen.

Die Signifikanz (S) der Änderung der Werte von Versuchsgruppe zu Versuchsgruppe wurde wie die Standardabweichung ($s\bar{x}$) nach der Methode von Lord (1947) für kleine Tierkollektive bestimmt. Danach ergibt sich die Standardabweichung $s\bar{x}$ des gesamtarithmetischen Mittels GAM eines Tierkollektivs aus der Formel:

$$s\bar{x} = \frac{\text{range}}{dn \sqrt{n}} .$$

Hierbei bedeutet range die Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Einzelwert der ganzen Versuchsgruppe, n die Anzahl der Einzelwerte (= Zahl der Tiere eines Tierkollektivs), $dn \sqrt{n}$ läßt sich aus einer Tabelle ablesen. Die Änderung des gesamtarithmetischen Mittels GAM_1 einer Ver-

suchsgruppe 1 gegenüber dem gesamtarithmetischen Mittel GAM_2 der damit zu vergleichenden Versuchsgruppe 2 ist nur dann signifikant, wenn die Differenz D_{1-2} der beiden gesamtarithmetischen Mittel größer ist als die doppelte Summe DS_{1+2} der beiden Standardabweichungen.

III. ERGEBNISSE

- Gruppe 1:
- 2. Tag nach Epilation; Anagen I - II.
 - 3 mit Colcemid behandelte Mäuse, a, b und c;
 - 2 unbehandelte Mäuse, d und e.

Makroskopisch erweist sich die epilierte Stelle der Tiere als unauffällig. Mikroskopisch ist die Gesamthautdicke gering, die Haarfollikel sind noch relativ kurz und liegen noch alle im Corium, die Papille stülpt sich teilweise schon in die Follikelbasis ein, der Bulbus beginnt sich zu bilden. Corium und Subcutis entsprechen noch dem Telogenstadium.

Die Epidermis ist sehr dick, bis zum Stratum corneum besteht sie jetzt aus 4-5 Zellreihen. Man kann folgende Schichten unterscheiden:

1. Ein Stratum germinativum, die der Basalmembran unmittelbar aufsitzende Schicht von sich hell anfärbenden Zellen mit relativ dunkel gefärbten Kernen.
2. Ein Stratum spinosum, das aus 1-2 Reihen von Epidermiszellen besteht, die durch etwas hellere Kerne, deutlichere Zellgrenzen und vermehrten Zytoplasmagehalt gekennzeichnet sind.
3. Ein Stratum granulosum, das sich durchweg aus einer, stellenweise auch aus zwei Lagen von flachen Zellen aufbaut, die Keratohyalinkörnchen enthalten.
4. Ein Stratum lucidum, eine flache, hell glänzende Schicht, deren Zellen Eleidin enthalten.

Die Epidermis besitzt damit am 2. Tag nach der Epilation deutlich einen geschichteten Aufbau. Dementsprechend zeigt sie eine außerordentlich hohe Mitosenzahl, die bei den Mäusen a, b und c (mit Colcemid behandelt) bei 230 Mitosen pro cm liegt. Die weitaus meisten Mitosen befinden sich dabei in der untersten Schicht: dem Stratum germinativum. Bei den unbehandelten Mäusen (d und e) beträgt die Anzahl der Zellteilungen ungefähr 21 pro cm Epidermis.

Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide zeigt die gleichen Schichten wie die

Epidermis. Pro Follikel finden sich bei den Mäusen a, b und c hier ungefähr 4 Mitosen. Die unbehandelten Tiere zeigen entsprechend geringere Zahlen (s. Tab. 4). ^{†)}

Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide ist meist noch ein relativ kurzer, starrer Zellstrang, an dessen unterem Ende sich der Bulbus erst zu bilden beginnt. Im Durchschnitt finden sich hier bei den Tieren a, b, c 3,3 Mitosen. Bei den Tieren d und e zeigt ungefähr jeder 3. Follikel eine Mitose. Allerdings weisen die beiden Tiere erhebliche Unterschiede auf (s. Tab. 6).

Gruppe 2: 4. Tag nach Epilation; Anagen III.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die epilierte Stelle ist unauffällig. Die Gesamthautdicke erscheint bei grober Abschätzung nicht wesentlich verändert. Die Haarfollikel sind etwas länger geworden, erreichen meist die Corium-Subcutisgrenze und beginnen teilweise in das subcutane Fett vorzudringen. Die Bulbi sind weiter ausdifferenziert, jedoch noch nicht alle vollständig entwickelt (s. Abb. 4). Die Papillen sind noch breit und rund, ihre Zellen hell. Die innere Wurzelscheide beginnt sich zu bilden.

Die Epidermis zeigt sich in ihrem Aufbau gegenüber Gruppe 1 nicht wesentlich verändert (Abb. 5). Die Mitosenzahl pro cm ist bei den Tieren a, b, c allerdings um mehr als die Hälfte, bei den unbehandelten Mäusen nicht ganz auf die Hälfte abgesunken (vgl. Tab. 1 und 2).

Entsprechend der Epidermis sind auch die Mitosenwerte des Abschnitts I der äußeren Wurzelscheide etwa auf die Hälfte gegenüber der vorigen Gruppe zurückgegangen (Tab. 3 und 4).

Dagegen sind die Werte für Abschnitt II praktisch konstant geblieben.

Gruppe 3: 6. Tag nach Epilation; Anagen IV.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die epilierte Stelle ist noch immer nackt, die Hautläppchen zeigen teilweise eine deutliche Gefäßzeichnung an der Unterseite. Das gesamte Hautorgan erscheint dicker als vorher. Das Corium hat geringgradig, die Subcutis stärker an Dicke zugenommen. Die Haarfollikel sind länger geworden. Ihre Enden liegen jetzt alle im subcutanen Fettgewebe, die Bulbis sind voll ausgebildet.

^{†)} Die Tabellen und Abbildungen befinden sich am Ende der Arbeit.

Die innere Wurzelscheide hat sich in die Länge gestreckt, die Haarspitzen haben in den meisten Schnitten die Höhe der Talgdrüse noch nicht ganz erreicht. Die Papillen erscheinen schmaler. Bei einigen Tieren fallen sehr weite Gefäße in der Subcutis auf.

Die Epidermis ist weiterhin dick und zeigt immer noch einen geschichteten Aufbau. Das Stratum spinosum besteht durchweg nur mehr aus einer Zellage, das Stratum lucidum ist nicht mehr an allen Stellen als durchgehende Schicht zu erkennen. Die Mitosenwerte sind gegenüber der vorigen Gruppe wiederum ungefähr auf die Hälfte zurückgegangen.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide hat sich die Mitosenzahl bei den Mäusen a, b und c von durchschnittlich 2 auf 0,75 pro Follikel vermindert. Bei den unbehandelten Mäusen ist sie in analoger Weise abgesunken.

Im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Teil der äußeren Wurzelscheide (Abschnitt II) bleibt die durchschnittliche Mitosenzahl der Tiere a, b und c bei stärker differierenden Einzelwerten (Tab. 5) mit 2,9 pro Follikel etwa gleich. Ebenso ist die Zahl der Mitosen bei den unbehandelten Tieren praktisch unverändert.

Gruppe 4: 8. Tag nach Epilation; Anagen V.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die epilierte Stelle ist weiterhin unauffällig. Die Subcutis hat weiter an Dicke zugenommen, die Haarfollikel sind noch etwas länger geworden und reichen bis tief ins subcutane Fettgewebe hinab. In den meisten Schnitten stehen die Haarspitzen in Höhe der Talgdrüse oder darüber.

Die Epidermis hat etwas an Dicke abgenommen. Sie besteht bis zum Stratum corneum nur noch aus 2-3 Zellreihen. Das Stratum spinosum beginnt diskontinuierlich zu werden. Die Mitosenzahl in den mit Colcemid behandelten Mäusen ist nicht so stark (von 56 auf 42 pro cm) abgesunken wie bisher. In den Mäusen d und e ist sie von ungefähr 6 auf 5 zurückgegangen.

Ähnlich verhalten sich die Zahlen in den Tieren a, b und c des Abschnitts I der äußeren Wurzelscheide: sie zeigen eine Abnahme von 0,75 auf 0,62. Bei den unbehandelten Tieren hat sich der Wert allerdings um die Hälfte vermindert (Tab. 4), wobei jedoch die beiden Einzelwerte stärker differieren.

Der Abschnitt II zeigt bei den Tieren a, b und c einen leichten, bei den Tieren d und e einen stärkeren Rückgang der Mitosenzahl. Auch hier ist die Standardabweichung bei den unbehandelten Tieren wieder relativ hoch. Die

Werte für Abschnitt II liegen aber, wie die Signifikanzberechnung zeigt, durchaus im normalen Schwankungsbereich der vorherigen Gruppen, wenn auch eine gewisse abnehmende Tendenz unverkennbar ist.

Gruppe 5: 10. Tag nach Epilation; Anagen VI.
5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Bei Betrachtung mit dem bloßen Auge zeigt die epilierte Stelle der Tiere jetzt einen feinen kurzen Flaum: die neugewachsenen Haare überragen schon die Epidermis. Die Subcutis ist noch etwas dicker als am 8. Tag, in ihr fallen stärker als bisher weite blutgefüllte Gefäße auf. Die Haarfollikel sind noch länger geworden, die Bulbi liegen dicht am Panniculus carnosus und enthalten lange schmale Papillen.

Die Epidermis zeigt etwa die gleiche Dicke und Zusammensetzung wie am 8. Tag. Das Stratum granulosum beginnt jetzt auch lückenhaft zu werden. Ihre Mitosenzahl pro cm ist mit ungefähr 44 für die mit Colcemid behandelten Tiere bzw. 5 für die Tiere d und e etwa gleich geblieben.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide ist die Zahl der Mitosen pro Follikel sogar noch etwas deutlicher angestiegen und liegt etwa bei den Werten vom 6. Tag.

Auch der Abschnitt II zeigt sowohl bei den Tieren a, b und c als auch bei den unbehandelten Mäusen einen geringen Anstieg der Mitosenzahlen, wodurch die bisherige, etwas absteigende Tendenz unterbrochen wird (s. Abb. 3).

Gruppe 6: 12. Tag nach Epilation; Anagen VI.
5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die neuen Haare sind etwas länger als bei Gruppe 5. Die Hautläppchen zeigen an der Unterseite oft eine deutliche Gefäßzeichnung. Die subcutane Fettschicht ist weiterhin sehr dick und enthält weite Gefäße. Die Haarfollikel erscheinen noch etwas länger als am 10. Tag. Die mitotische Aktivität in den Bulbi hat ihr Maximum erreicht (vgl. Hans Ohnacker 1960).

Die Epidermis ist noch etwas dünner geworden als bisher. Sie hat ihren geschichteten Aufbau nun völlig verloren. Stratum germinativum, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum lucidum liegen nicht mehr als durchgehende Zellschichten vor. Sie sind völlig diskontinuierlich geworden. Die Epidermis ist bis zum Stratum corneum höchstens 2 Zellagen dick. Dementsprechend ist die Mitosenzahl pro cm um ungefähr ein Drittel (auf 30 bei den

Tieren a, b und c bzw. 2,8 bei den unbehandelten Tieren) abgesunken.

Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide zeigt den gleichen Aufbau wie die Epidermis. Hier sind die Mitosenzahlen sowohl bei den mit Colcemid behandelten Tieren als auch bei den unbehandelten Mäusen um etwa die Hälfte zurückgegangen.

Die Mitosenzahlen in Abschnitt II haben gegenüber Gruppe 5 deutlich abgenommen, liegen aber noch im normalen Schwankungsbereich der vorausgehenden Gruppen.

Gruppe 7: 14. Tag nach Epilation; Anagen VI.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die Subcutis hat ihre größte Dicke erreicht und zeigt viele weite Gefäße. Die Haarfollikel weisen jetzt ihre maximale Länge auf, die etwa das Fünffache der Ruhefollikellänge beträgt. Die mitotische Aktivität in den Bulbi ist geringer geworden (Hans Ohnacker 1960).

Die Epidermis ist weiterhin sehr dünn. Die Mitosenzahl hat sich bei den Tieren a, b und c signifikant auf 12 pro cm vermindert, bei den Tieren d und e ist sie ebenfalls signifikant auf die Hälfte abgesunken.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide sind die Mitosenzahlen pro Follikel auch deutlich zurückgegangen; sie betragen 0,2 für die Tiere a, b, c (gegenüber 0,4 in Gruppe 6) bzw. 0,03 für die Tiere d und e (gegenüber 0,04 in Gruppe 6).

In Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide ist die Abnahme der Mitosenzahl nicht so stark (s. Tabelle 5 und 6).

Gruppe 8: 16. Tag nach Epilation; Anagen VI.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die Subcutis ist gegenüber der vorigen Gruppe unverändert. Die Haarfollikel sind etwas kürzer geworden, die mitotische Aktivität der Bulbi ist weiter zurückgegangen (Hans Ohnacker 1960).

Die Epidermis ist unverändert. Die Mitosenzahl pro cm Epidermis liegt mit knapp 13 bei den mit Colchicin behandelten Mäusen etwa bei dem Wert der vorigen Gruppe, bei den unbehandelten Mäusen ist die Zahl auf 0,94 abgesunken.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide liegt die Zahl der Mitosen bei den

Tieren a, b, c unverändert bei 0,2, in den Tieren d und e ist sie auf 0,02 abgefallen.

Abschnitt II zeigt jetzt mit dem Kürzerwerden der Follikel bei den mit Colcemid behandelten Tieren eine signifikante Verminderung der Mitosen pro Follikel von 2,0 auf 1,3. Bei den unbehandelten Tieren ist der Abfall nicht so deutlich, dafür ist hier die Änderung der Werte vom 12. auf den 16. Tag signifikant.

Gruppe 9: 18. Tag nach Epilation; Anagen VI.
5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die Subcutis ist nach wie vor recht dick, die Haarfollikel sind etwas kürzer geworden. Die Mitosenzahl in den Bulbi ist weiterhin etwas zurückgegangen (Hans Ohnacker 1960).

Die Epidermis zeigt sich gegenüber dem 14. Tag nicht wesentlich verändert. Die Mitosenzahl liegt für die Tiere a, b, c bei durchschnittlich 12 pro cm Epidermis. Bei den unbehandelten Mäusen ist sie auf 1,4 angestiegen, allerdings bei stark differierenden Einzelwerten.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide ist der Wert bei den mit Colcemid behandelten Tieren geringgradig von 0,2 auf 0,15 abgesunken. Bei den Tieren d und e hat er sich um die Hälfte auf 0,01 vermindert.

In Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide sind die Werte mit 1,2 bzw. 0,14 gegenüber der vorigen Gruppe nicht wesentlich verändert.

Gruppe 10: 20. Tag nach Epilation; Catagen.
5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die epilierte Stelle ist kaum noch vom übrigen Fell des Rückens zu unterscheiden. Die gesamte Haut und besonders die Subcutis sind deutlich dünner geworden. Die Gefäße in der Subcutis treten nicht mehr so deutlich hervor. Bei durchschnittlich 84% der Follikel sind die typischen Bulbi verschwunden, das Kolbenhaar hat sich gebildet und beginnt nach oben zu steigen. Die Kerne der Papillenzellen sind dichter geworden. Der gesamte Follikel hat sich verkürzt. Sein unteres Ende, das nun aus der leeren äußeren Wurzelscheide bzw. dem epithelialen Strang gebildet wird, liegt meist noch im subcutanen Fettgewebe. Ungefähr 16% der Follikel zeigen noch typische Bulbi, in denen die Mitosenzahlen weiter abgesunken sind (Hans Ohnacker 1960). Diese Follikel sind deutlich länger als die Kolbenhaarfollikel.

Die Epidermis ist etwas dünner geworden. Meist findet sich unter dem Stratum corneum nur noch eine Zellage (Abb.6). Die Zahl der Mitosen ist bei den Tieren a, b und c signifikant um gut die Hälfte, auf 5,3 pro cm Epidermis, zurückgegangen. Bei den unbehandelten Mäusen ist der Wert ebenfalls um die Hälfte kleiner als am 18. Tag. Hier ist allerdings nur die Änderung vom 14. auf den 20. Tag signifikant.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide erreicht die Mitosenzahl bei den mit Colcemid behandelten Mäusen zwar auch den tiefsten Wert, aber der Abfall von 0,15 auf 0,12 Mitosen pro Follikel ist nicht so deutlich wie in der Epidermis. Die Änderung der Werte vom 16. auf den 20. Tag ist signifikant. Die Tiere d und e bleiben unverändert auf dem niedrigsten Wert von 0,01 Mitosen pro Follikel.

Der Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide ist durch die Vorgänge der Kolbenhaarbildung wesentlich kürzer geworden. Da sich die Mitosen in der Hauptsache nur in dem noch erhaltenen Anteil (zwischen Haarkolben und Talgdrüse) vorfinden und im epithelialen Strang praktisch fehlen, ist die Zahl der Zellteilungen pro Follikel stark und signifikant abgesunken: bei den Tieren a, b und c auf etwa ein Viertel, bei den Tieren d und e ungefähr auf ein Drittel der Werte des 18. Tages.

Die in den Tabellen 3, 4, 5 und 6 für den 20. Tag nach Epilation angegebenen Mitosenzahlen sind Durchschnittswerte für einen Follikel, bei deren Bestimmung nicht zwischen noch aktiven Follikeln und schon im Übergang zum Ruhestadium befindlichen Haarfollikeln unterschieden wurde. Nimmt man die Mitosenzählung getrennt in den noch aktiven Haarfollikeln und den ins Ruhestadium übergehenden Haarfollikeln vor, so gelangt man zu den in Tabelle 7 und 8 angeführten Werten für die beiden Abschnitte der äußeren Wurzelscheide:

Tabelle 7 zeigt, daß die Mitosenzahl bei den mit Colcemid behandelten Tieren in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide für die noch aktiven Follikel gegenüber dem 18. Tag praktisch gleich geblieben ist, während sie bei den ins Ruhestadium übergehenden Follikeln etwas abgenommen hat. Bei den unbehandelten Tieren scheint auf den ersten Blick ein gegensätzliches Verhalten vorzuliegen, aber die Werte sind hier so niedrig, daß die Schwankung um eine Mitose in 100 ausgezählten Follikeln eine Änderung vortäuscht, die in Wirklichkeit nicht vorhanden zu sein braucht.

Wie Tabelle 8 zeigt, ist die Mitosenzahl bei den Tieren a, b und c in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide auch bei den noch aktiven Follikeln sehr

deutlich (um gut die Hälfte) gegenüber dem 18. Tag zurückgegangen. In den Follikeln, die sich im Übergang zum Ruhestadium befinden, ist der Wert aber viel stärker (auf etwa ein Viertel) abgesunken. Die unbehandelten Tiere zeigen etwa das gleiche Verhalten, wenn auch der Rückgang der Mitosenzahl bei den noch aktiven Follikeln hier nicht so deutlich ist.

Gruppe 11: 22. Tag nach Epilation; Telogen.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die epilierte Stelle zeigt praktisch keinen Unterschied mehr zum übrigen Fell des Rückens. Die Gesamthautdicke ist noch geringer geworden. Die Subcutis hat weiter an Dicke abgenommen. Die Haare befinden sich nun alle im Kolbenhaarstadium und sind weiter nach oben gestiegen. Der untere Teil der äußeren Wurzelscheide ist bis auf einen geringen Rest zwischen Haarkolben und Talgdrüse sowie den epithelialen Strang verschwunden. Der Follikel hat sich durch diese Vorgänge stark verkürzt. Seine Basis liegt mit dem Papillenrest nun völlig im Corium, meist nahe der Corium-Subcutisgrenze.

Die Epidermis ist wieder etwas dicker. Sie besteht bis zum Stratum corneum aus etwa zwei Zellagen und zeigt weiterhin einen ungeschichteten Aufbau. Die Zahl der Mitosen pro cm hat sich bei den mit Colcemid behandelten Tieren wieder etwas erhöht und liegt jetzt bei 8,6. Die Änderung ist signifikant. Bei den unbehandelten Mäusen ist der Wert gleich geblieben.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide ist bei den Mäusen a, b und c ebenfalls eine leichte Zunahme der Mitosenzahl pro Follikel festzustellen, während der Wert bei den unbehandelten Tieren gleich blieb.

Der Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide ist nun bis auf geringe Reste verschwunden. Dementsprechend hat auch die Mitosenzahl pro Follikel hier wieder sehr stark und signifikant abgenommen: bei den mit Colcemid behandelten Tieren ist die Zahl von 0,31 auf 0,09 gefallen. Bei den unbehandelten Tieren fand sich in 100 Follikeln keine einzige Mitose mehr.

Gruppe 12: 24. Tag nach Epilation; Telogen.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die Gesamthautdicke hat sich nicht wesentlich geändert. Die Kolbenhaarfollikel liegen nun alle hoch im Corium. Die Basis des Follikels mit dem Haarkolben befindet sich meist etwas unterhalb der Höhe der Talgdrüse. Der Papillenrest liegt oft seitlich neben der Basis des Haarkolbens.

Die Epidermis ist gegenüber der vorigen Gruppe nicht verändert. Die Mitosenzahl pro cm hat sich bei den Tieren a, b und c weiter erhöht und beträgt jetzt ungefähr 11. Allerdings ist die Standardabweichung relativ groß. Bei den unbehandelten Mäusen ist die Zahl der Mitosen deutlicher angestiegen und liegt jetzt bei 1,65.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide dagegen sind die Werte sowohl bei den Tieren a, b und c als auch bei den Tieren d und e gleich geblieben.

Beim Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide zeigt die Mitosenzahl der mit Colcemid behandelten Tiere auf den ersten Blick ein gegensätzliches Verhalten zu der der unbehandelten Tiere. Während die Zahl der Mitosen pro Follikel bei den Mäusen a, b und c weiter signifikant von 0,09 auf 0,02 abgesunken ist, ist sie bei den Mäusen d und e von 0 auf 0,01 angestiegen. Es fand sich also am 24. Tag in 100 Follikeln eine Mitose, während am 22. Tag in der gleichen Anzahl von Haarfollikeln keine Mitose zu sehen war. Das bedeutet aber praktisch keinen Unterschied.

Gruppe 13: 26. Tag nach Epilation; Telogen.
 5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die Gesamthautdicke ist unverändert. Die ruhenden Haarfollikel liegen wie bei der vorigen Gruppe alle hoch im Corium, ihre Basis befindet sich etwas unterhalb der Höhe der Talgdrüse. Der Papillenrest ist oft seitlich von der Basis des ruhenden Follikels zu sehen (auf der Seite des stumpfen Winkels, den der Follikel mit der Epidermis bildet).

Die Epidermis ist bei einigen Tieren etwas dicker geworden (Tiere 3 c und 3 e). Die durchschnittliche Mitosenzahl pro cm Epidermis ist bei den Tieren a, b und c von 11 auf ungefähr 21 gestiegen, doch differieren die Einzelwerte hierbei erheblich. Die unbehandelten Tiere weisen dementsprechend nur eine geringe Zunahme von 1,65 auf 1,9 auf.

In Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide sind die Werte bei den mit Colcemid behandelten Tieren mit 0,15 etwa gleich geblieben bzw. bei den Tieren d und e etwas angestiegen.

In Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide, der histologisch gegenüber der vorigen Gruppe keine Veränderungen mehr zeigt, ist die Zahl der Mitosen pro Follikel bei den Mäusen a, b und c signifikant auf etwa 0,09 gestiegen, während sie bei den unbehandelten Tieren nicht wesentlich verändert ist. Es fand sich hier in 100 Follikeln keine einzige Mitose.

Gruppe 14: 28. Tag nach Epilation; Anagen I - II.
5 Mäuse wie bei Gruppe 1.

Die Gesamthautdicke hat etwas zugenommen. Das Corium ist etwas dicker geworden. Durchschnittlich befinden sich 35% der Follikel weiterhin im Ruhestadium und liegen hoch im Corium. 65% der Follikel dagegen weisen schon deutliche Anzeichen erneuter Aktivität auf. Sie sind etwas länger geworden, liegen aber alle noch im Corium. An ihrer Basis, die wieder eine stärkere Mitosenzahl aufweist (Hans Ohnacker 1960), beginnt sich die Papille einzustülpen. In den wiederwachsenden Follikeln liegen die alten Kolbenhaare oft etwas höher als in den noch ruhenden Haarfollikeln.

Die Epidermis ist deutlich dicker geworden. Sie besteht bis zum Stratum corneum jetzt aus etwa 4-5 Zellagen und weist dabei folgende Schichten auf: Das Stratum germinativum bildet als unterste Zellreihe wieder eine durchgehende Schicht. Das darauffolgende Stratum spinosum ist 1-2 Zellagen dick. Auch das Stratum granulosum besteht wieder aus einer durchgehenden Schicht von 1-2 flachen Zellreihen. Das Stratum lucidum bildet als schmaler glänzender Streifen den Übergang zum Stratum corneum. Die Epidermis zeigt damit wieder einen geschichteten Aufbau. Die Mitosenzahl pro cm Epidermis hat sich bei den mit Colcemid behandelten Tieren signifikant von etwa 21 auf 49 erhöht. Bei den Mäusen d und e ist die Zunahme von etwa 1,9 auf 2,6 nicht so deutlich und nicht signifikant. Dafür besteht eine Signifikanz für die Änderung der Werte vom 22. auf den 28. Tag.

Der Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide zeigt einen ganz ähnlichen Aufbau wie die Epidermis. Die Mitosenzahl pro Follikel ist hier bei den Tieren a, b und c signifikant von 0,15 auf 0,57 angestiegen, während bei den unbehandelten Mäusen für die etwas geringere Zunahme von 0,03 auf 0,07 keine Signifikanz besteht. Dafür ist hier aber die Änderung vom 24. auf den 28. Tag signifikant.

Auch in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide sind die Mitosenzahlen stark angestiegen. Bei den mit Colcemid behandelten Mäusen etwa auf das Zehn- bis Elfache, bei den Tieren d und e von 0 auf etwa 10 Mitosen pro 100 Follikel. In beiden Fällen ist die Änderung signifikant.

Alle diese Werte sind die durchschnittlichen Mitosenzahlen eines Follikels, wobei bei der Bestimmung der Ausgangswerte dieser Zahlen kein Unterschied zwischen histologisch noch ruhenden und schon wieder aktiven Follikeln gemacht wurde. Zählt man die Mitosen in den noch ruhenden und in den wieder wach-

senden Follikeln getrennt aus, so ergeben sich für die beiden Abschnitte der äußeren Wurzelscheide die in Tabelle 9 und 10 dargestellten Verhältnisse:

Wie Tabelle 9 zeigt, hat die Mitosenzahl in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide am 28. Tag nach der Epilation bei den Tieren a, b und c sowohl in den noch ruhenden Haarfollikeln als auch in den wieder wachsenden Follikeln gegenüber dem 26. Tag stark zugenommen, wobei die Werte in den wieder wachsenden Follikeln aber deutlich höher liegen als in den noch ruhenden. Ein ganz analoges Verhalten findet sich bei den unbehandelten Tieren.

Aus Tabelle 10 geht hervor, daß bei den mit Colcemid behandelten Tieren auch in den histologisch noch ruhenden Haarfollikeln die Mitosenzahl in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide gegenüber dem 26. Tag gestiegen ist. Der Wert entspricht etwa der durchschnittlichen Mitosenzahl, die sich bei den im Übergang zum Ruhestadium begriffenen Follikeln am 20. Tag (Tab. 8) fand. Er beträgt jedoch nur ein Viertel bis ein Fünftel des Wertes der histologisch wieder wachsenden Haarfollikel. Bei den unbehandelten Tieren treten diese Verhältnisse nicht so deutlich hervor, die histologisch noch ruhenden Follikel zeigen hier keine Erhöhung der Mitosenzahl, während der Wert in den wiederwachsenden Follikeln stark angestiegen ist.

Das Verhalten der Mitosenzahl in der Epidermis und den beiden Abschnitten der äußeren Wurzelscheide während des Haarzyklus läßt sich am besten an Hand von Kurven verfolgen, die sich als graphische Darstellung der in den Tabellen 1- 6 angeführten Werte ergeben haben.

Aus den Kurven für die Epidermis (Abb. 1) ergibt sich folgendes:

a) Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere.

Die Kurve offenbart einen sehr raschen Abfall der anfangs extrem hohen Werte in den ersten 6 bis 8 Tagen (Anagen I bis IV - V); dabei ist die Änderung vom 2. auf den 4. Tag und vom 4. auf den 8. Tag jeweils signifikant (s. Tab. 1). Die Mitosenzahlen vom 8. bis zum 10. Tag (Anagen V bis Anfang Anagen VI) bleiben etwa im gleichen Bereich, es ergibt sich hier keine Signifikanz. Vom 10. bis 14. Tag erfolgt wieder ein stärkerer Abfall der Mitosenzahl pro cm Epidermis, der damit gerade in den Zeitabschnitt fällt, in dem die Mitosenzahl im Bulbus (Hans Ohncker 1960) ihren Gipfel erreicht. Hier ist die Änderung vom 12. auf den 14. Tag und damit natürlich auch vom 10. auf den 14. Tag signifikant (Tab. 1). Vom 14. bis 18. Tag (Mitte bis Ende Anagen VI) bleiben die Mitosenzahlen in der Epidermis auf der gleichen Höhe. Am 20. Tag (Catagen) erreicht die Kurve ihren tiefsten Punkt. Sowohl der Abfall vom 18. auf den 20. Tag als auch der Wiederanstieg

vom 20. auf den 22. Tag erweisen sich als signifikant. Vom 22. bis 24. Tag (Telogen) bleiben die Werte etwa auf einer Höhe. Mit Beginn des neuen Anagen am 28. Tag erfolgt dann ein erneuter Wiederanstieg der Werte, dem auch eine Zunahme der Mitosenzahl im Bulbus (Hans Ohnacker 1967) und in den beiden Abschnitten der äußeren Wurzelscheide (Abb. 2 und 3) parallel läuft. Die Änderung der Werte vom 26. auf den 28. Tag ist signifikant. Der in der Kurve so deutlich hervortretende Wiederanstieg vom 24. auf den 26. Tag erweist sich wegen der sehr stark differierenden Einzelwerte am 26. Tag (Tab. 1) als nicht signifikant.

b) Kurve der unbehandelten Tiere

Die Kurve der unbehandelten Tiere zeigt etwa den gleichen Verlauf, doch treten die Änderungen nicht so deutlich hervor. Meist ergibt sich nur für die Änderung der Werte weit auseinanderliegender Tiergruppen (z. B. zwischen dem 6. und 12. Tag, dem 12. und 20. Tag sowie dem 22. und 28. Tag) eine Signifikanz.

Aus den Kurven für Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide (Abb. 2) ergibt sich folgendes:

a) Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere

Die Kurve zeigt praktisch genau die gleiche Form wie die entsprechende Kurve der Epidermis (Abb. 1)! Auch hier erfolgt ein steiler Abfall bis etwa zum 6. Tag. Dabei ist die Änderung der Werte vom 2. auf den 4. Tag und vom 4. auf den 6. Tag jeweils signifikant (Tab. 3). Vom 6. bis 10. Tag bleiben die Mitosenzahlen etwa auf gleicher Höhe, ihre Änderungen liegen im normalen Schwankungsbereich. Zwischen dem 10. und 14. Tag erfolgt dann wie in der Epidermis ein weiterer starker Abfall der Werte, der sich auch als signifikant erweist. Vom 14. bis 26. Tag bleiben die Mitosenzahlen etwa in derselben Größenordnung, wobei allerdings wie bei der Epidermis am 20. Tag (Catagen) der tiefste Wert erreicht wird, wenn auch das Absinken der Kurve in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide hierbei nicht so deutlich ist. Jedoch erweist sich der Abfall der Werte zwischen dem 16. und 20. Tag als signifikant. Im Gegensatz zur Kurve der Epidermis zeigt der Wert des 26. Tages hier keine Zunahme gegenüber den vorausgehenden Gruppen. Vom 26. auf den 28. Tag (Ende Telogen bis Anagen I-II) nimmt die Mitosenzahl dann wieder wie in der Epidermis signifikant zu.

b) Kurve der unbehandelten Tiere

Diese Kurve zeigt wiederum ungefähr den gleichen Verlauf wie die Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere. Bezüglich der Signifikanz der Änderung der Werte gilt etwa das gleiche, was schon für die entsprechende Kurve der Epidermis (s.o.) gesagt wurde.

Aus den Kurven für Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide (Abb.3) ergibt sich folgendes:

a) Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere

Trotz der im ganzen deutlich abfallenden Tendenz läßt sich sowohl beim Vergleich der direkt aufeinanderfolgenden Tiergruppen als auch bei Überspringen von jeweils einer Tiergruppe bis zum 14. Tag keine Signifikanz für die Änderung der Werte nachweisen (Tab.5). Erst wenn man 4 Tiergruppen überspringt, erweist sich die Änderung vom 4. auf den 14. Tag als signifikant. Es zeigt sich also, daß die Werte mit Ausnahme des 10. Tages zwar stetig, aber doch nur relativ geringfügig von Gruppe zu Gruppe abnehmen. Das entspricht der Zeit, in der die Follikel in die Länge wachsen. Am 14. Tag hat dann der Haarfollikel seine maximale Länge erreicht und wird nun wieder kürzer (Hans Ohnacker 1960). Dem entsprechend nimmt die Mitosenzahl vom 14. auf den 16. Tag signifikant ab. Der Wert bleibt dann bis zum 18. Tag etwa gleich. Mit der Bildung des Ruhefollikels am 20. Tag (Catagen) vermindert sich die Mitosenzahl in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide wieder sehr stark und signifikant. Auch vom 20. auf den 22. Tag und vom 22. auf den 24. Tag erfolgt eine weitere signifikante Abnahme der Werte. Trotz des unveränderten histologischen Bildes während des Telogen (22. bis 26. Tag) erreicht die Mitosenzahl in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide erst am 24. Tag den tiefsten Wert. Am 26. Tag ist der Wert demgegenüber wieder signifikant gestiegen. Diese Zunahme wird dann vom 26. auf den 28. Tag noch stärker, was auch dem histologischen Bild (65% wieder aktive Follikel) entspricht.

b) Kurve der unbehandelten Tiere

Die Kurve zeigt etwa bis zum 22. Tag ungefähr den gleichen Verlauf. Auch hier ergibt sich lediglich für die Änderung der Werte vom 4. auf den 14. Tag eine Signifikanz (Tab.6). Weiterhin tritt vom 12. auf den 16. Tag eine signifikante Abnahme der Mitosenzahl pro Follikel ein. Am 16. und 18. Tag bleiben die Werte etwa auf der gleichen Höhe. Vom 18. auf den 20. Tag (Ende Anagen VI bis Catagen) und vom 20. auf den 22. Tag (Catagen bis Anfang Telogen) nimmt die Mitosenzahl dann weiter

signifikant ab. Während des übrigen Telogen (24. bis 26. Tag) zeigen die Werte jedoch ein gegenüber den mit Colcemid behandelten Tieren abweichendes Verhalten. Für die Änderung der Werte während des Telogen läßt sich keine Signifikanz nachweisen, da die Mitosenzahl pro 100 Follikel zu gering ist (0 - 1), um eine echte Änderung zeigen zu können. Vom 26. auf den 28. Tag zeigt sich dann wieder wie bei den mit Colcemid behandelten Tieren ein signifikanter Anstieg der Werte.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Vergleich der Werte der mit Colcemid behandelten Tiere mit den Werten der unbehandelten Tiere

Wie aus den Tabellen 1 bis 6 und aus den Abbildungen 1 bis 3 hervorgeht, verhalten sich die Mitosenzahlen der unbehandelten Tiere etwa wie die entsprechenden Werte der mit Colcemid behandelten Tiere. Daraus kann man schließen, daß das Colcemid innerhalb der hier gewählten Dosierung und Wirkungs-dauer keine Verzerrung der normalen Verhältnisse bewirkt. Die Mitosenzahlen der mit Colcemid behandelten Tiere können also ebenso als Hinweis auf die normale mitotische Aktivität dienen wie die Werte der unbehandelten Tiere. Die mittels der Colchicin-Technik gewonnenen Ergebnisse lassen sich aber in den meisten Fällen statistisch deutlicher sichern (vgl. die Signifikanzberechnung der Tabellen 1, 3 und 5 mit der der Tabellen 2, 4 und 6), was durch die Ansammlung aller während einer bestimmten Zeitspanne auftretenden Mitosen und ihre Blockierung in der sicher erkennbaren Metaphase bedingt ist.

2. Die Mitosenzahlen in der Epidermis

Nach den Kurven in Abbildung 1 und den Werten von Tabelle 1 und 2 kann man in der mitotischen Aktivität der Epidermis während des Haarzyklus folgende Phasen unterscheiden: In der ersten Phase, die bis zum 10. bis 12. Tag nach der Epilation (Anfang Anagen VI) dauert, ist die mitotische Aktivität der Epidermis hoch. Die Mitosenzahlen nehmen während dieser Zeit zunächst sehr rasch, dann langsamer ab. Entsprechend der hohen mitotischen Aktivität ist die Epidermis zu Beginn dieser Phase dick und zeigt einen geschichteten Aufbau (siehe hierzu Abb. 5). Vom 6. Tag an tritt dann eine Verminderung der unverhornten Epidermisschichten ein. Am 12. Tag nach der Epilation schließlich hat die Epidermis den geschichteten Aufbau völlig verloren, bis

zum Stratum corneum besteht sie nur mehr aus zwei Zellreihen. Diesen Aufbau behält sie auch während der zweiten Phase, vom 14. - 18. Tag nach der Epilation (Mitte bis Ende Anagen VI), bei. In dieser Zeit ist die mitotische Aktivität dementsprechend niedrig und konstant. Die dritte Phase umfaßt nur den Beginn des Catagen (20. Tag nach der Epilation). Hier erfolgt eine weitere Senkung der Mitosenzahl und der Dicke der Epidermis (Abb. 6). In der vierten Phase vom 22. - 26. Tag nach der Epilation (Telogen) steigen die mitotische Aktivität und die Epidermisdicke wieder etwa auf die Werte der zweiten Phase an. (Eine Ausnahme hiervon scheint der Wert des 26. Tages zu machen. Er stellt aber offenbar nicht den Durchschnittswert der Population dar.) Am 28. Tag nach der Epilation (Anagen I - II des nächsten Haarzyklus) zeigt die Epidermis wieder die gleiche Dicke und den Aufbau wie zu Beginn der ersten Phase. Die Mitosenzahl ist stark angestiegen, erreicht aber keineswegs die sehr hohen Werte, die zu Beginn der ersten Phase beobachtet wurden. Die außerordentlich hohen Mitosenzahlen am 2. und 4. Tag nach der Epilation dürften wohl zum Teil durch den mechanischen Reiz der Epilation bedingt sein. Der Wiederanstieg der Mitosenzahl und die Dickenzunahme der Epidermis zu Beginn des spontan einsetzenden neuen Haarwachstumszyklus am 28. Tag beweisen aber, daß die hohe mitotische Aktivität während der ersten Phase des Haarzyklus kein reiner Epilationseffekt ist. Vielmehr geht daraus hervor, daß auch unabhängig von der Epilation zu Beginn eines jeden Haarzyklus eine Erhöhung der mitotischen Aktivität und eine Verdickung der Epidermis erfolgt. Dies stimmt mit den Angaben von Chase, Montagna & Malone (1953) überein. Im Gegensatz zur Auffassung dieser Autoren war jedoch der Rückgang der mitotischen Aktivität und der Epidermisdicke in der vorliegenden Arbeit erst gegen den 12. - 14. Tag nach der Epilation beendet, also ungefähr in der Mitte des Anagen VI. Das entspricht etwa den Angaben von Gibbs (1941), nach deren Messungen sich die Epidermisdicke während des ersten Haarwachstumszyklus im wesentlichen zwischen dem 6. und 13. Lebenstag verringerte. Während Chase, Montagna & Malone (1952) fanden, daß die Epidermis während der letzten zwei Drittel des Anagen dünner war als während des Telogen, zeigte die Epidermis in unserem Untersuchungsmaterial in der letzten Hälfte des Anagen VI die gleiche Dicke und Mitosenzahl wie im Telogen. Zu Beginn des Catagen sanken darüber hinaus epidermale Dicke und mitotische Aktivität vorübergehend entgegen den Angaben von Chase, Montagna & Malone (1953) auf ein Minimum ab. Auch David (1934) hatte während des ersten Haarwachstumszyklus eine Dickenzunahme der Epidermis im Zusammenhang mit der Verkürzung der Haarfollikel, also im Catagen, beobachtet.

3. Die Mitosenzahlen im oberhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil (Abschnitt I) der äußeren Wurzelscheide

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, verhält sich der Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide während des Haarzyklus bezüglich seiner mitotischen Aktivität (vgl. Abb. 1 und 2) und seines morphologischen Aufbaus genau wie die Epidermis. Das deckt sich mit der Auffassung von Bullough & Laurence (1958) und rechtfertigt die in der vorliegenden Arbeit vorgenommene Unterteilung der äußeren Wurzelscheide. Aber trotz seiner engen morphologischen und funktionellen Koppelung mit der Epidermis wird dieser Abschnitt der äußeren Wurzelscheide offenbar auch direkt von den Veränderungen des übrigen Follikels mitbetroffen. Das zeigt sich z.B. zu Beginn des Anagen: Aus Tabelle 9 ist zu entnehmen, daß die Mitosenzahl des Abschnitts I der äußeren Wurzelscheide zu diesem Zeitpunkt zwar in allen Follikeln gegenüber dem Telogen erhöht ist, aber die entsprechenden Werte der histologisch wieder aktiven Follikel liegen deutlich höher als die Werte der histologisch noch ruhenden Follikel. Wäre der Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide nur ein Teil der Epidermis, so müßte man erwarten, daß er in allen Follikeln, gleichgültig ob noch ruhend oder wieder aktiv, etwa die gleiche Mitosenzahl zeigte. Beim Übergang ins Catagen verhält sich der oberhalb der Talgdrüse gelegene Teil der äußeren Wurzelscheide ganz ähnlich: Wie Tabelle 7 zeigt, ist bei den mit Colcemid behandelten Tieren die Mitosenzahl in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide der noch aktiven Follikel gegenüber dem Anagen VI gleichgeblieben, während der entsprechende Wert bei den im Übergang zum Ruhestadium befindlichen Follikeln abgenommen hat. (Die Mitosenzahlen der unbehandelten Tiere verhalten sich in Tabelle 7 nicht so wie die entsprechenden Werte der mit Colcemid behandelten Tiere. Das ist aber nur scheinbar ein Widerspruch, da die Werte der unbehandelten Tiere zu niedrig sind, um bei der in dieser Arbeit gewählten Auszählungstechnik noch eine deutliche Änderung feststellen zu können.) Es zeigt sich also, daß der oberhalb der Talgdrüse gelegene Abschnitt der äußeren Wurzelscheide nicht einfach einen Epidermisanteil darstellt, sondern in funktionellem Zusammenhang mit dem übrigen Haarfollikel steht. So ergibt sich denn auch die Frage, ob die proliferative Tätigkeit in diesem Abschnitt der äußeren Wurzelscheide ganz wie in der Epidermis nur dem Ersatz der ständig abschilfernden Hornschicht dient, oder ob ihr auch eine Bedeutung für das Längenwachstum des Haarfollikels zukommt. Bei der orientierenden Durchsicht der Präparate fand sich, daß die Länge des oberhalb der Talgdrüse gelegenen Anteils der äußeren Wurzelscheide in den ersten Phasen des Haarzyklus etwas zunimmt. Der

Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide beteiligt sich demnach zum mindesten zu Beginn des Haarzyklus auch am Längenwachstum des gesamten Follikels. Das ist ein weiterer Hinweis dafür, daß dieser Abschnitt der äußeren Wurzelscheide nicht ohne weiteres mit der Epidermis gleichgesetzt werden darf. Er bildet vielmehr den Übergang zwischen der Epidermis und dem unterhalb der Talgdrüse gelegenen Abschnitt der äußeren Wurzelscheide.

4. Die Mitosenzahlen im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil (Abschnitt II) der äußeren Wurzelscheide

Aus den Kurven der Abb. 3 und den Werten von Tabelle 5 und 6 ergibt sich bezüglich der Mitosenzahlen im Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide folgendes: Etwa bis zum 10. - 12. Tag nach der Epilation (Beginn des Anagen VI) besteht eine hohe mitotische Aktivität im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil der äußeren Wurzelscheide, die trotz einer im ganzen etwas abfallenden Tendenz praktisch konstant bleibt. In dieser Zeit nimmt auch die Follikellänge ständig zu (Hans Ohnacker 1960). In den letzten zwei Dritteln des Anagen VI fallen die Mitosenzahlen dann rasch ab und bleiben gegen Ende des Anagen VI (16. - 18. Tag nach Epilation) etwa auf der gleichen Höhe (physiologische Regenerationsrate). Die Follikellänge nimmt demgegenüber aber bis etwa zur Mitte des Anagen VI (14. Tag nach der Epilation) zu (Hans Ohnacker 1960). Das Verhalten der Mitosenzahlen gibt hierfür keine ausreichende Erklärung. Möglicherweise spielt für die Verlängerung der Follikel in dieser Phase eine Vergrößerung der Zellen der unteren äußeren Wurzelscheide infolge der starken Glykogenspeicherung eine Rolle. Im Catagen (20. Tag nach der Epilation) erfolgt dann wiederum eine starke Abnahme der Mitosenzahlen im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Anteil der äußeren Wurzelscheide, die wohl mit der raschen Verkürzung des Follikels und der Bildung des epithelialen Strangs zusammenhängt. Die Zellteilungen sind nämlich im Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide bei den im Übergang zum Ruhestadium begriffenen Follikeln praktisch auf den noch erhaltenen Teil des Follikels zwischen Haarkolben und Talgdrüse beschränkt. Der unter dem Haarkolben gelegene epithaliale Strang zeigt kaum noch Mitosen. Damit läßt sich die Hypothese von Segall (1918), daß das Kolbenhaar durch die mitotische Aktivität im epithelialen Strang nach oben gedrängt wird, nicht bestätigen. Vielmehr wird hierdurch die Auffassung von Chase (1954), wonach der epithaliale Strang mitotisch inaktiv bleibt, bekräftigt. Der Rückgang der Mitosenzahlen im Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide während des Catagen erfolgt aber

nicht nur im Zusammenhang mit den histologisch erkennbaren Veränderungen des Follikels, sondern er setzt, wie aus Tabelle 8 hervorgeht, schon früher ein: Auch bei den noch aktiven Haarfollikeln haben die Mitosenzahlen gegenüber dem Ende des Anagen VI (18. Tag nach der Epilation) deutlich abgenommen, wenn auch nicht so stark wie bei den Follikeln, die sich im Übergang zum Kolbenhaarstadium befinden. Während des Telogen erreichen die Mitosenzahlen im Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide dann, wenn die Verkürzung des Haarfollikels beendet ist und er seine endgültige Lage im Corium erreicht hat, ihren tiefsten Wert (24. Tag nach Epilation). Obwohl die Haarfollikel histologisch keine Veränderungen mehr zeigen, steigt die mitotische Aktivität im Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide am Ende des Telogen (26. Tag nach der Epilation) wieder etwas an. Mit Beginn des Anagen des nächsten Haarzyklus (28. Tag nach der Epilation) nehmen die Mitosenzahlen im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Abschnitt der äußeren Wurzelscheide dann stark zu. Dementsprechend sind auch die meisten Haarfollikel wieder länger geworden und zeigen histologisch deutliche Anzeichen erneuter Aktivität. Aus dem Anstieg der Mitosenzahlen am 26. Tag nach der Epilation und aus den Werten von Tabelle 10 geht hervor, daß eine Zunahme der mitotischen Aktivität schon festzustellen ist, bevor histologische Veränderungen den Beginn des neuen Haarzyklus erkennen lassen. So zeigen in Tabelle 10 die noch ruhenden Haarfollikel am 28. Tag nach der Epilation einen weiteren Anstieg der Mitosenzahlen im Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide gegenüber dem 26. Tag, wenn sie auch keineswegs die Werte derjenigen Follikel erreichen, die histologisch schon wieder deutliche Anzeichen erneuter Aktivität aufweisen.

5. Die Beziehungen der Mitosenzahlen der Epidermis und der beiden Abschnitte der äußeren Wurzelscheide zum Haarzyklus

Beim Vergleich der Kurven in den Abbildungen 1-3 zeigt sich, daß zu Beginn des Haarzyklus sowohl die Epidermis als auch die gesamte äußere Wurzelscheide eine gegenüber den Telogenwerten erhöhte mitotische Aktivität aufweisen. Darüber hinaus fanden sich zu Beginn des Anagen auch im Bulbus (Hans Ohnacker 1960) und in den Talgdrüsen (Braun-Falco & Georgiev 1959) Mitosenzahlen, die gegenüber den Telogenwerten erhöht waren. Damit wurde die Auffassung von Chase (1954), daß alle diese vier Komponenten des "Keimepithels" zu Beginn eines jeden Haarzyklus eine Steigerung ihrer mitotischen Aktivität erfahren, zahlenmäßig belegt. Um den 10.-12. Tag nach

der Epilation (Anfang Anagen VI) erfolgt in den beiden in der vorliegenden Arbeit untersuchten Teilen des "Keimepithels" (der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide) übereinstimmend in allen Kurven (Abb. 1-3) eine Abnahme der anfänglich hohen mitotischen Aktivität, während die Mitosenzahl im Bulbus noch weiter ansteigt und am 12. Tag nach der Epilation ihren Gipfel erreicht (Hans Ohnacker 1960). Der Rückgang der mitotischen Aktivität der hier untersuchten Komponenten des "Keimepithels" zugunsten der Proliferationstätigkeit des Bulbus trat demnach später auf als nach den Angaben von Chase, Montagna & Malone (1953) und von Chase (1954). Da bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tiermaterial auch die Haarfollikel erst wesentlich später ihre maximale Länge erreichten als bei dem Tiermaterial der genannten Autoren, mag die Verschiedenartigkeit der benutzten Tierstämme für diese Unterschiede eine Rolle spielen. Eine weitere gemeinsame Abnahme der mitotischen Aktivität der beiden in der vorliegenden Arbeit untersuchten Komponenten des "Keimepithels" zeigte sich zu Beginn des Catagen, was auch im Widerspruch zu den Angaben von Chase, Montagna & Malone (1953) steht.

6. Vergleich der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mitosenzahlen in der Epidermis mit entsprechenden Werten anderer Autoren

Ein absoluter Vergleich zwischen den hier vorliegenden Mitosenzahlen pro cm Epidermis und den entsprechenden Werten anderer Untersucher ist wohl nicht möglich, da bei den Tiergruppen, die die einzelnen Autoren verwandten, schon die täglichen Zyklen der epidermalen mitotischen Aktivität wegen der sicher unterschiedlichen Fütterungs- und Behandlungszeiten nicht übereinstimmten. Außerdem wurden oft Tiere einer anderen Altersstufe benutzt als in dieser Arbeit, oder die Epidermis wurde nicht aus der gleichen Hautregion entnommen. Schließlich haben alle hier angeführten Autoren nicht genau auf das jeweilige Stadium des Haarwachstumszyklus geachtet. Besonders bei Mitosenzählungen, die nicht unter Anwendung der Colchicin-Methode durchgeführt wurden, spielen dann auch noch die meist unterschiedliche histologische Technik und die individuelle Auffassung des jeweiligen Untersuchers eine Rolle. Nach diesen Ausführungen ist es nicht verwunderlich, daß die Werte der einzelnen Autoren keineswegs exakt übereinstimmen. Trotzdem läßt sich wenigstens größenordnungsmaßig ein Vergleich zu den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Mitosenzahlen ziehen. So geht aus einer Abbildung in der Arbeit von Mottram (1945) hervor, daß dieser etwa 0,5

bis 19 Mitosen pro cm Epidermis bei schwarzen Mäusen fand. Das stimmt überraschend genau mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein, bei der die Werte der unbehandelten Tiere während des ganzen Haarzyklus ungefähr zwischen 0,5 und 22,6 Mitosen pro cm Epidermis schwankten (Tab.2). Rechnet man die von Ortiz-Picon (1933) angegebenen Werte auf 1 cm Epidermis um, so ergeben sich aus seiner Arbeit, in der jedoch das jeweilige Stadium des Haarwachstumszyklus unberücksichtigt blieb, etwa 4,7 - 6,0 Mitosen pro cm in der Rückenepidermis von ein bis zwei Monate alten, männlichen Mäusen. Ähnliche Werte wurden in der vorliegenden Arbeit zwischen dem 6. und 10. Tag nach der Epilation gefunden (Tab.2). Ortiz-Picon (1933) beobachtete bei männlichen Mäusen, die vier Monate alt waren, tägliche Schwankungen zwischen ungefähr 8 - 27 Mitosen pro cm Rückenepidermis. Dagegen schwankten die Werte bei den Untersuchungen von Bullough (1949a) in der Ohrepiidermis von vier Monate alten Mäusen während 24 Stunden nur zwischen etwa 1,7 und 8 Mitosen pro cm. Aus den Angaben von Klinken-Rasmussen (1954b) lassen sich für Gruppen von jeweils 10 männlichen Mäusen im Alter von 3 - 8 Wochen Werte von durchschnittlich 0,9 - 2,7 Mitosen pro cm Epidermis berechnen. In der vorliegenden Arbeit wurden entsprechende Mitosenzahlen zwischen dem 12. und 28. Tag nach der Epilation beobachtet (Tab.2).

Vier bis fünf Stunden nach der subcutanen Injektion von 0,1 mg Colchicin fand Bullough (1950b) bei vier bis sechs Monate alten männlichen Mäusen etwa 8 - 10 Mitosen pro cm Epidermis. Vergleichbare Werte ergaben sich in der vorliegenden Arbeit bei den mit Colcemid behandelten Tieren in der letzten Hälfte des Anagen VI und während des Telogen (Tab.1). Insgesamt gesehen kann man also feststellen, daß die epidermalen Mitosenzahlen dieser Arbeit trotz der sich ergebenden Vorbehalte zum mindesten in der Größenordnung mit den entsprechenden Werten anderer Untersucher übereinstimmen.

Bei der Durchsicht der Literatur wurden keine Angaben über Mitosenzählungen in den hier untersuchten Abschnitten der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels gefunden, die zu einem Vergleich mit den hier vorliegenden Ergebnissen hätten dienen können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mitosenzählungen in der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation ausgelösten Haarwachstumszyklus bei 70 männlichen Albinomäusen vom Stamm C3H/Hen führten zu folgenden Ergebnissen:

Die Anwendung von Colcemid innerhalb der hier gewährten Grenzen von Dosierung und Wirkungsdauer bewirkt in der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide keine Verzerrung der mitotischen Verhältnisse im Vergleich zu den Werten der unbehandelten Tiere. In der Epidermis und der äußeren Wurzelscheide erweist sich die Colchicin-Technik, was die statistische Sicherung der Ergebnisse betrifft, der Mitosenzählung in den entsprechenden Geweben unbehandelter Mäuse überlegen.

Die Epidermis zeigt auch unabhängig vom mechanischen Reiz der Epilation zu Beginn des Haarwachstumszyklus eine Erhöhung ihrer Mitosenzahlen. Die gleichzeitige Dickenzunahme der Epidermis ist mit dem Wiederauftreten eines geschichteten Aufbaus verbunden. Der Rückgang der erhöhten mitotischen Aktivität und die Dickenabnahme der Epidermis sind erst gegen Mitte des Anagen VI beendet. Die Epidermis zeigt nun wieder einen ungeschichteten Aufbau. Während der zweiten Hälfte des Anagen VI bleiben die Mitosenzahlen und die Dicke der Epidermis niedrig und konstant. Zu Beginn des Catagen erfolgt vorübergehend ein weiterer Abfall der Mitosenzahlen und der Dicke der Epidermis. Während des Telogen erreichen Epidermisdicke und mitotische Aktivität wieder etwa die Werte der letzten Hälfte des Anagen VI.

Der oberhalb der Talgdrüse gelegene Anteil der äußeren Wurzelscheide gleicht der Epidermis bezüglich der Veränderungen des morphologischen Aufbaus und der Mitosenzahlen während des Haarzyklus sehr weitgehend. Es finden sich aber Hinweise, daß dieser Abschnitt der äußeren Wurzelscheide nicht einfach einen Epidermisanteil darstellt, sondern daß er funktionell den Übergang von der Epidermis zum übrigen Haarfollikel bildet.

Auch der unterhalb der Talgdrüse gelegene Anteil der äußeren Wurzelscheide zeigt zu Beginn des Haarzyklus eine hohe mitotische Aktivität. Die Mitosenzahlen nehmen hier jedoch schon deutlich ab, bevor die Follikel ihre maximale Länge erreicht haben. Das weitere Absinken der mitotischen Aktivität zu Beginn des Catagen geht in diesem Abschnitt der äußeren Wurzelscheide den histologisch sichtbaren Veränderungen voraus, erfolgt dann aber, wie zu erwarten, im Zusammenhang mit der Verkürzung der Haarfollikel und ist erst

beendet, wenn diese im Telogen ihre geringste Länge und ihre endgültige Länge im Corium erreicht haben. Auch der Wiederanstieg der Mitosenzahlen geht dem histologisch sichtbaren Beginn des neuen Haarzyklus voraus.

Bei vergleichender Betrachtung zeigen die hier untersuchten Komponenten des "Keimepithels" nach Chase (1954) in etwa ein gleichsinniges Verhalten, was ihre hohe mitotische Aktivität zu Beginn des Haarzyklus, das gemeinsame Absinken dieser hohen Mitosenzahlen im ersten Drittel des Anagen VI und eine weitere Verminderung ihrer mitotischen Aktivität zu Beginn des Catagen betrifft.

Die in dieser Arbeit ermittelten epidermalen Mitosenzahlen stimmen zum mindesten in der Größenordnung mit den entsprechenden Angaben anderer Untersucher überein. Sie stellen keine absoluten Werte dar, erlauben aber in ihrem gesamten Verhalten einen Rückschluß auf Veränderungen der Zellteilungsintensität in den untersuchten Geweben.

+

Herrn Professor Dr. E. Keining, Direktor der Universitätshautklinik, spreche ich für die wohlwollende Förderung und die Übernahme des Korreferates meinen verbindlichsten Dank aus.

Herrn Privatdozent Dr. O. Braun-Falco, Oberarzt der Universitätshautklinik, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung und Beratung bei der Arbeit und die Übernahme des Referates danken.

VI. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

1. Tabellen

Tabelle 1

Ergebnisse der Mitosenzählung in der Epidermis während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus bei den mit Colcemid behandelten Mäusen (a, b, c)

Tag nach Epilation und Stadium des Haarzyklus	Maus Nr.	Durchschnittl. Mitosenzahl pro 1 cm Epidermis	GAM und Standardabweichung der Tiergruppen	D	DS	S	D	DS	S
2. Tag Anagen I-II	1a 1b 1c	253,65 198,59 239,06	230,43 ± 18,78	129,73	77,68	+			
4. Tag Anagen III	2a 2b 2c	131,29 72,47 98,35	100,70 ± 20,06	44,70	62,60	-			
6. Tag Anagen IV	3a 3b 3c	47,53 43,76 76,71	56,00 ± 11,24	43,80	32,42	-	58,50	50,06	+
8. Tag Anagen V	4a 4b 4c	51,29 38,59 36,71	42,20 ± 4,97						
10. Tag Anagen VI	5a 5b 5c	48,00 38,59 44,71	43,77 ± 3,21	1,57	16,36	-			
12. Tag Anagen VI	6a 6b 6c	32,47 22,12 35,29	29,96 ± 4,49	13,81	15,40	-	12,24	18,92	-
14. Tag Anagen VI	7a 7b 7c	9,88 12,71 14,12		17,72	11,88	+			
16. Tag Anagen VI	8a 8b 8c	11,29 17,41 9,88	12,86 ± 2,57	0,62	8,04	-	0,32	6,44	-
18. Tag Anagen VI	9a 9b 9c	9,88 15,06 10,82	11,92 ± 1,77	0,94	8,68	-			
20. Tag Catagen	10a 10b 10c	4,71 6,12 5,18	5,34 ± 0,48	6,58	4,50	+			
22. Tag Telogen	11a 11b 11c	7,06 9,41 9,41	8,63 ± 0,80	3,29	2,56	+			
24. Tag Telogen	12a 12b 12c	7,53 9,88 16,00	11,14 ± 2,89	2,51	7,38	-	12,07	25,92	-
26. Tag Telogen	13a 13b 13c	7,53 11,29 43,29	20,70 ± 12,16	9,56	30,10	-			
28. Tag Anagen I-II	14a 14b 14c	48,47 46,59 51,76	48,94 ± 1,76	28,24	27,84	+			

Erklärung der Abkürzungen: Siehe Tabelle 2 auf der Rückseite.

Tabelle 2

Ergebnisse der Mitosenzählung in der Epidermis während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus bei den unbehandelten Mäusen (d,e)

Tag nach Epilation und Stadium des Haarzyklus	Maus Nr.	Durchschnittl. Mitosenzahl pro 1 cm Epidermis	GAM und Standardabweichung der Tiergruppen	D	DS	S	D	DS	S
2. Tag Anagen I-II	1d 1e	19, 29 22, 59	20, 94 + 2, 07	8, 47	5, 92	+			
4. Tag Anagen III	2d 2e	11, 76 13, 18	12, 47 + 0, 89						
6. Tag Anagen IV	3d 3e	6, 12 6, 12	6, 12 + 0	6, 35	1, 78	+			
8. Tag Anagen V	4d 4e	5, 65 4, 24	4, 95 + 0, 88	1, 17	1, 76	-			
10. Tag Anagen VI	5d 5e	3, 76 6, 12	4, 94 + 1, 48	0, 01	4, 72	-	3, 30	1, 18	+
12. Tag Anagen VI	6d 6e	3, 29 2, 35	2, 82 + 0, 59	2, 12	4, 14	-			
14. Tag Anagen VI	7d 7e	1, 41 1, 41	1, 41 + 0	1, 41	1, 18	+			
16. Tag Anagen VI	8d 8e	0, 47 1, 41	0, 94 + 0, 59	0, 47	1, 18	-			
18. Tag Anagen VI	9d 9e	1, 88 0, 94	1, 41 + 0, 59	0, 47	2, 36	-	0, 70	0, 58	+
20. Tag Catagen	10d 10e	0, 94 0, 47	0, 71 + 0, 29	0, 70	1, 76	-			
22. Tag Telogen	11d 11e	0, 94 0, 47	0, 71 + 0, 29	0	1, 16	-			
24. Tag Telogen	12d 12e	1, 41 1, 88	1, 65 + 0, 29	0, 94	1, 16	-			
26. Tag Telogen	13d 13e	1, 41 2, 35	1, 88 + 0, 59	0, 23	1, 76	-	1, 88	1, 16	+
28. Tag Anagen I-II	14d 14e	2, 82 2, 35	2, 59 + 0, 29	0, 71	1, 76	-			

Erklärung der Abkürzungen:

$\overline{GAM}$	=	Gesamtarithmetisches Mittel = Arithmetisches Mittel aus den Einzelwerten jeder Gruppe.
$\underline{D}$	=	Differenz der beiden GAM zweier miteinander verglichener Gruppen.
$\underline{DS}$	=	Doppelte Summe der beiden Standardabweichungen zweier miteinander verglichener Gruppen.
$\underline{S}$	=	Signifikanz der Änderung der Werte zweier miteinander verglichener Gruppen.

Die Berechnung der Standardabweichung und der Signifikant erfolgte, wie schon erwähnt (s. Kap. II, 3), nach der Methode von Lord (1947).

Tabelle 3

Ergebnisse der Mitosenzählung in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus bei den mit Colcemid behandelten Mäusen (a, b, c).

Tag nach Epilation und Stadium des Haarzyklus	Maus Nr.	Durchschnittl. Mitosenzahl in Abschnitt I der ä. W. pro Haarfollikel	GAM und Standardabweichung der Tiergruppen				
			D	DS	S	D	DS
			S				
2. Tag Anagen I-II	1a 1b 1c	4,12 4,54 3,76	4,14 ± 0,27				
4. Tag Anagen III	2a 2b 2c	2,34 1,32 2,50	2,05 ± 0,40	2,09	1,34	+	
6. Tag Anagen IV	3a 3b 3c	0,68 0,54 1,04	0,75 ± 0,17	1,30	1,14	+	
8. Tag Anagen V	4a 4b 4c	0,78 0,64 0,44	0,62 ± 0,12	0,13	0,58	-	0,04 0,70 -
10. Tag Anagen VI	5a 5b 5c	1,10 0,70 0,58	0,79 ± 0,18	0,17	0,60	-	
12. Tag Anagen VI	6a 6b 6c	0,40 0,28 0,56	0,41 ± 0,095	0,38	0,55	-	0,600 0,442 +
14. Tag Anagen VI	7a 7b 7c	0,26 0,18 0,14	0,19 ± 0,041	0,220	0,272	-	
16. Tag Anagen VI	8a 8b 8c	0,22 0,22 0,16	0,20 ± 0,02	0,010	0,122	-	
18. Tag Anagen VI	9a 9b 9c	0,10 0,16 0,18	0,15 ± 0,027	0,050	0,094	-	0,080 0,068 +
20. Tag Catagen	10a 10b 10c	0,10 0,14 0,12	0,12 ± 0,014	0,030	0,032	-	
22. Tag Telogen	11a 11b 11c	0,18 0,14 0,18	0,17 ± 0,014	0,050	0,056	-	
24. Tag Telogen	12a 12b 12c	0,14 0,18 0,18	0,17 ± 0,014	0	0,056	-	0,020 0,042 -
26. Tag Telogen	13a 13b 13c	0,16 0,14 0,16	0,15 ± 0,007	0,020	0,042	-	
28. Tag Anagen I-II	14a 14b 14c	0,52 0,62 0,56	0,57 ± 0,034	0,420	0,082	+	

Erklärung der Abkürzungen: ä. W. = äußere Wurzelscheide. Sonstige Abkürzungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 4

Ergebnisse der Mitosenzählung in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus bei den unbehandelten Mäusen (d,e).

Tag nach Epilation und Stadium des Haarzyklus	Maus Nr.	Durchschnittl. Mitosenzahl in Abschnitt I der ä. W. pro Haarfollikel	GAM und Standardabweichung der Tiergruppen	D	DS	S	D	DS	S
2. Tag Anagen I-II	1d 1e	0,42 0,38	0,40 $\pm$ 0,025						
4. Tag Anagen III	2d 2e	0,20 0,18	0,19 $\pm$ 0,013	0,210	0,076	+			
6. Tag Anagen IV	3d 3e	0,08 0,08	0,08 $\pm$ 0	0,110	0,026	+			
8. Tag Anagen V	4d 4e	0,06 0,02	0,04 $\pm$ 0,025	0,040	0,100	-			
10. Tag Anagen VI	5d 5e	0,10 0,06	0,08 $\pm$ 0,025	0,040	0,100	-	0,050	0,026	+
12. Tag Anagen VI	6d 6e	0,06 0,02	0,04 $\pm$ 0,025	0,010	0,076	-			
14. Tag Anagen VI	7d 7e	0,04 0,02	0,03 $\pm$ 0,013	0,010	0,026	-			
16. Tag Anagen VI	8d 8e	0,02 0,02	0,02 $\pm$ 0	0,010	0,026	-	0,020	0,052	-
18. Tag Anagen VI	9d 9e	0 0,02	0,01 $\pm$ 0,013						
20. Tag Catagen	10d 10e	0 0,02	0,01 $\pm$ 0,013	0	0,052	-	0	0,052	-
22. Tag Telogen	11d 11e	0,02 0	0,01 $\pm$ 0,013	0	0,052	-			
24. Tag Telogen	12d 12e	0,02 0	0,01 $\pm$ 0,013	0,020	0,052	-			
26. Tag Telogen	13d 13e	0,04 0,02	0,03 $\pm$ 0,013	0,040	0,052	-	0,060	0,052	+
28. Tag Anagen I-II	14d 14e	0,06 0,08	0,07 $\pm$ 0,013						

Erklärung der Abkürzungen: ä. W. = äußere Wurzelscheide. Sonstige Abkürzungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 5

Ergebnisse der Mitosenzählung in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus bei den mit Colcemid behandelten Mäusen (a, b, c).

Tag nach Epi- lation und Stadium des Haarzyklus	Maus Nr.	Durchschnittl. Mitosenzahl in Abschnitt II der ä. W. pro Haarfollikel	GAM und Standard- abweichung der Tiergruppen	D	DS	S	D	DS	S
2. Tag Anagen I-II	1a 1b 1c	2,86 3,88 3,12	3,29 + 0,35	0,19	1,36	-			
4. Tag Anagen III	2a 2b 2c	3,44 2,48 3,38	3,10 + 0,33	0,17	2,00	-	0,36	2,04	-
6. Tag Anagen IV	3a 3b 3c	2,54 2,14 4,10	2,93 + 0,67	0,26	1,72	-			
8. Tag Anagen V	4a 4b 4c	2,86 2,84 2,30	2,67 + 0,19	0,34	1,86	-	0,08	2,82	-
10. Tag Anagen VI	5a 5b 5c	4,36 2,20 2,46	3,01 + 0,74	0,600	1,616	-	1,01	1,86	-
12. Tag Anagen VI	6a 6b 6c	2,54 2,34 2,36	2,41 + 0,068	0,410	0,516	-			
14. Tag Anagen VI	7a 7b 7c	2,36 1,84 1,80	2,00 + 0,19	0,700	0,516	+			
16. Tag Anagen VI	8a 8b 8c	1,34 1,18 1,38	1,30 + 0,068	0,110	0,286	-	D ₂₋₇	D ₂₋₇	S ₂₋₇
18. Tag Anagen VI	9a 9b 9c	1,18 1,30 1,08	1,19 + 0,075	0,880	0,246	+	1,10	1,04	+
20. Tag Catagen	10a 10b 10c	0,38 0,24 0,32	0,31 + 0,048	0,217	0,136	+			
22. Tag Telogen	11a 11b 11c	0,10 0,06 0,12	0,093 + 0,020	0,073	0,068	+			
24. Tag Telogen	12a 12b 12c	0,02 0 0,04	0,020 + 0,014	0,067	0,042	+			
26. Tag Telogen	13a 13b 13c	0,08 0,08 0,10	0,087 + 0,007	0,866	0,478	+			
28. Tag Anagen I-II	14a 14b 14c	1,06 1,24 0,56	0,953 + 0,232						

Erklärung der Abkürzungen: ä. W. = äußere Wurzelscheide. Sonstige Abkürzungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 6

Ergebnisse der Mitosenzählung in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus bei den unbehandelten Mäusen (d, e).

Tag nach Epilation und Stadium des Haarzyklus	Maus Nr.	Durchschnittl. Mitosenzahl in Abschnitt II der ä. W. pro Haarfollikel	GAM und Standardabweichung der Tiergruppen	D	DS	S	D	DS	S
2. Tag Anagen I-II	1d 1e	0,20 0,44	0,320 $\pm$ 0,15	0	0,350	-			
4. Tag Anagen III	2d 2e	0,30 0,34	0,320 $\pm$ 0,025	0,010	0,126	-			
6. Tag Anagen IV	3d 3e	0,34 0,28	0,310 $\pm$ 0,038	0,110	0,226	-	0,120	0,200	-
8. Tag Anagen V	4d 4e	0,26 0,14	0,200 $\pm$ 0,075	0,140	0,350	-			
10. Tag Anagen VI	5d 5e	0,42 0,26	0,340 $\pm$ 0,100	0,090	0,226	-	0,050	0,176	-
12. Tag Anagen VI	6d 6e	0,24 0,26	0,250 $\pm$ 0,013	0,080	0,102	-			
14. Tag Anagen VI	7d 7e	0,20 0,14	0,170 $\pm$ 0,038	0,060	0,102	-	0,140	0,052	+
16. Tag Anagen VI	8d 8e	0,10 0,12	0,110 $\pm$ 0,13	0,030	0,076	-			
18. Tag Anagen VI	9d 9e	0,12 0,16	0,140 $\pm$ 0,025	0,090	0,076	+	D ₂₋₇	DS ₂₋₇	S ₂₋₇
20. Tag Catagen	10d 10e	0,06 0,04	0,050 $\pm$ 0,013	0,050	0,026	+	0,150	0,126	+
22. Tag Telogen	11d 11e	0 0	0 $\pm$ 0	0,010	0,026	-			
24. Tag Telogen	12d 12e	0,02 0	0,010 $\pm$ 0,013	0,010	0,026	-			
26. Tag Telogen	13d 13e	0 0	0 $\pm$ 0	0,100	0,050	+			
28. Tag Anagen I-II	14d 14e	0,12 0,08	0,100 $\pm$ 0,025						

Erklärung der Abkürzungen: ä. W. = äußere Wurzelscheide. Sonstige Abkürzungen siehe Tabelle 2.

Tabelle 7

Durchschnittliche Mitosenzahlen pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide am 18. und 20. Tag nach der Epilation. Vergleich der durchschnittlichen Werte von noch aktiven Haarfollikeln mit den entsprechenden Zahlen von Follikeln, die sich schon im Übergang zum Ruhestadium befinden.

	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide der mit Colcemid behandelten Mäuse (a, b, c)	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide der un- behandelten Mäuse (d, e)
18. Tag nach der Epilation. (100% aktive Haarfollikel)	0,15	0,01
20. Tag nach der Epilation. Nur aktive Haarfollikel	0,15	0
20. Tag nach der Epilation. Nur im Übergang zum Ruhe- stadium begriffene Haar- follikel	0,115	0,012
20. Tag nach der Epilation. Aktive und im Übergang zum Ruhestadium begriffene Haarfollikel ohne Auswahl	0,12	0,01

Tabelle 8

Durchschnittliche Mitosenzahlen pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide am 18. und 20. Tag nach der Epilation. Vergleich der durchschnittlichen Werte von noch aktiven Haarfollikeln mit den entsprechenden Zahlen von Follikeln, die sich schon im Übergang zum Ruhestadium befinden.

	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide der mit Colcemid behandelten Mäuse (a, b, c)	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide der un- behandelten Mäuse (d, e)
18. Tag nach der Epilation. (100% aktive Haarfollikel)	1,19	0,14
20. Tag nach der Epilation. Nur aktive Haarfollikel	0,55	0,10
20. Tag nach der Epilation. Nur im Übergang zum Ruhe- stadium begriffene Haar- follikel	0,27	0,04
20. Tag nach der Epilation. Aktive und im Übergang zum Ruhestadium begriffene Haarfollikel ohne Auswahl	0,31	0,05

Tabelle 9

Durchschnittliche Mitosenzahlen pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide am 26. und 28. Tag nach der Epilation. Vergleich der durchschnittlichen Werte von histologisch noch ruhenden Haarfollikeln mit den entsprechenden Zahlen von Follikeln, die histologisch schon wieder deutliche Anzeichen erneuter Aktivität zeigen.

	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide der mit Colcemid behandelten Mäuse (a, b, c)	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide der un- behandelten Mäuse (d, e)
26. Tag nach der Epilation. (100% ruhende Haarfollikel)	0,15	0,03
28. Tag nach der Epilation. Nur histologisch noch ruhende Haarfollikel	0,43	0,06
28. Tag nach der Epilation. Nur histologisch schon wieder aktive Haarfollikel	0,63	0,08
28. Tag nach der Epilation. Histologisch noch ruhende und wieder aktive Haarfollikel ohne Auswahl	0,57	0,07

Tabelle 10

Durchschnittliche Mitosenzahlen pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide am 26. und 28. Tag nach der Epilation. Vergleich der durchschnittlichen Werte von histologisch noch ruhenden Haarfollikeln mit den entsprechenden Zahlen von Follikeln, die histologisch schon wieder deutliche Anzeichen erneuter Aktivität zeigen.

	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide der mit Colcemid behandelten Mäuse (a, b, c)	Durchschnittl. Mitosen- zahl pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide der un- behandelten Mäuse (d, e)
26. Tag nach der Epilation. (100% ruhende Haarfollikel)	0,087	0
28. Tag nach der Epilation. Nur histologisch noch ruhen- de Haarfollikel	0,28	0
28. Tag nach der Epilation. Nur histologisch schon wieder aktive Haarfollikel	1,32	0,15
28. Tag nach der Epilation. Histologisch noch ruhende und wieder aktive Haar- follikel ohne Auswahl	0,953	0,10

2. Abbildungen

Abb. 1

Durchschnittliche Mitosenzahlen in 1 cm Epidermis während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus.

Gestrichelte Linie = Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere.

Ausgezogene Linie = Kurve der unbehandelten Tiere.

I-VI = Anagen I-VI, C = Catagen, T = Telogen.

Stadium des Haarzyklus

I-II III IV V VI VI VI VI VI C T T T I-II

Anzahl der Mitosen pro cm Epidermis

200

150

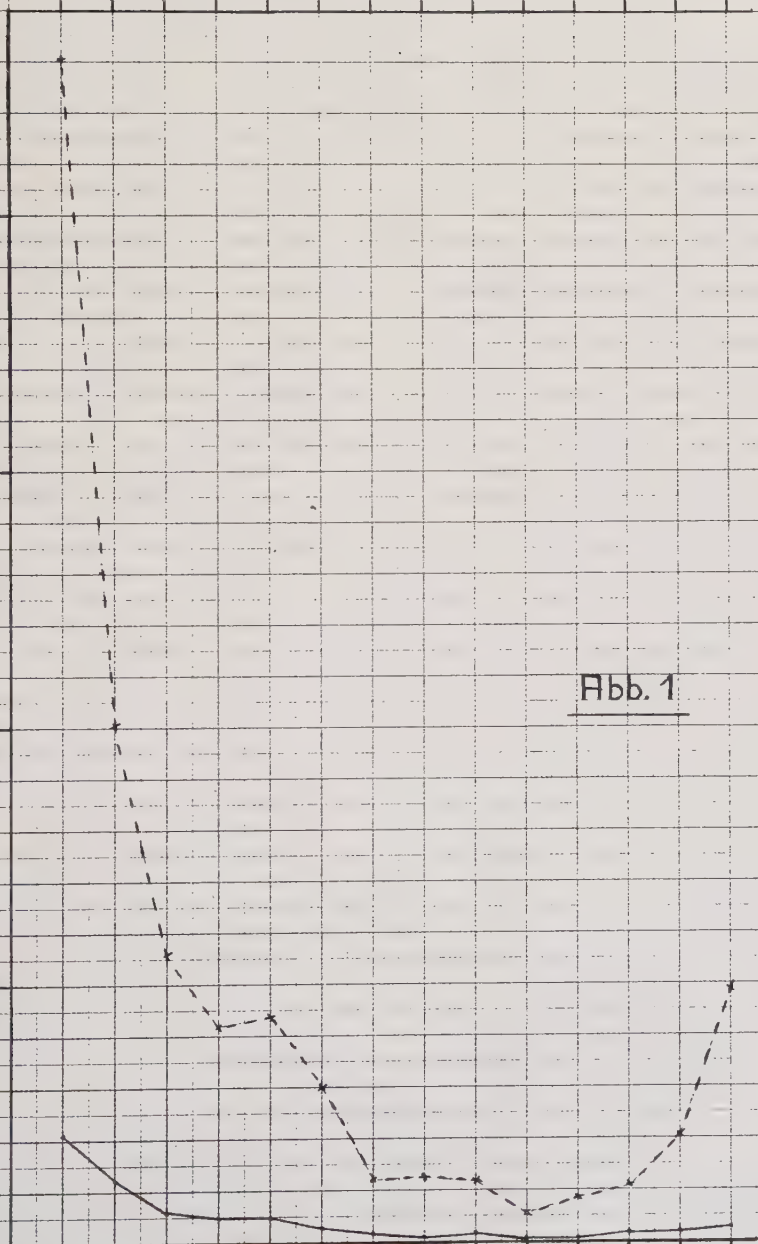
100

50

Abb. 1

2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28

Tage nach der Epilation



Stadium des Haarzyklus

I-II III IV V VI VI VI VI VI C T T T I-II

Anzahl der Mitosen pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide

4
3
2
1

2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28

Tage nach der Epilation

Hbb. 2

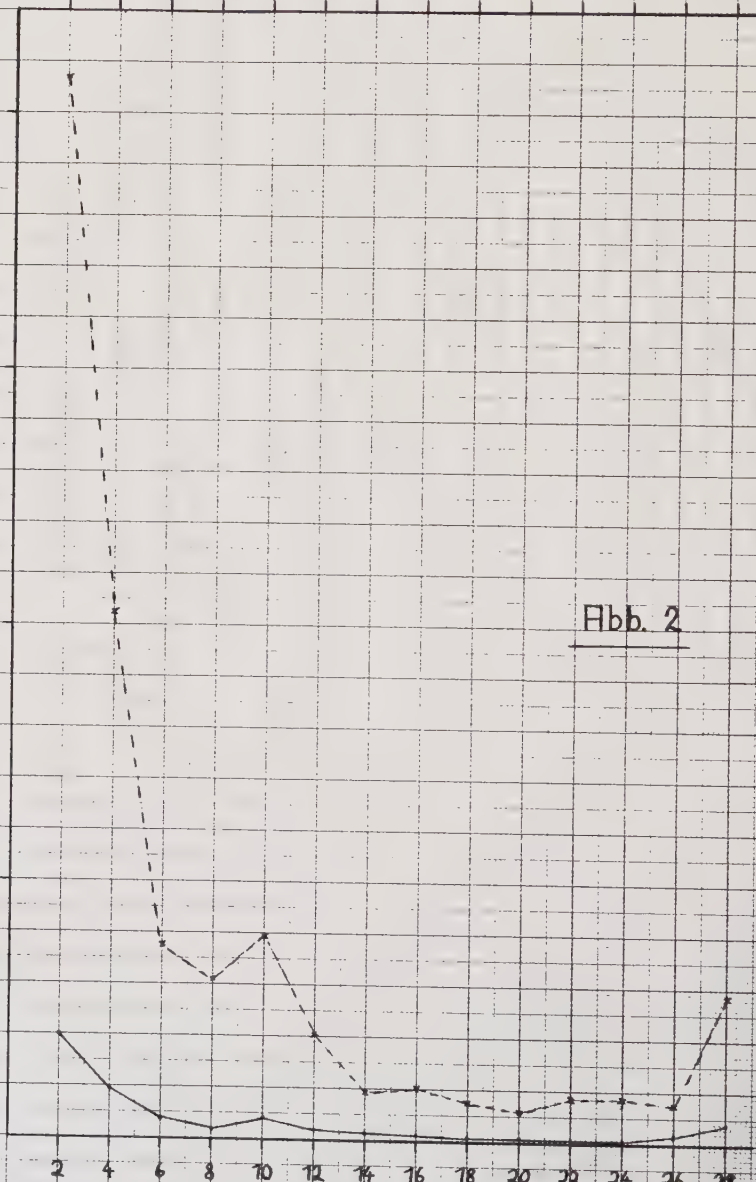


Abb. 2

Durchschnittliche Mitosenzahlen pro Follikel in Abschnitt I der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus.

Gestrichelte Linie = Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere.

Ausgezogene Linie = Kurve der unbehandelten Tiere.

I-VI = Anagen I-VI, C = Catagen, T = Telogen.

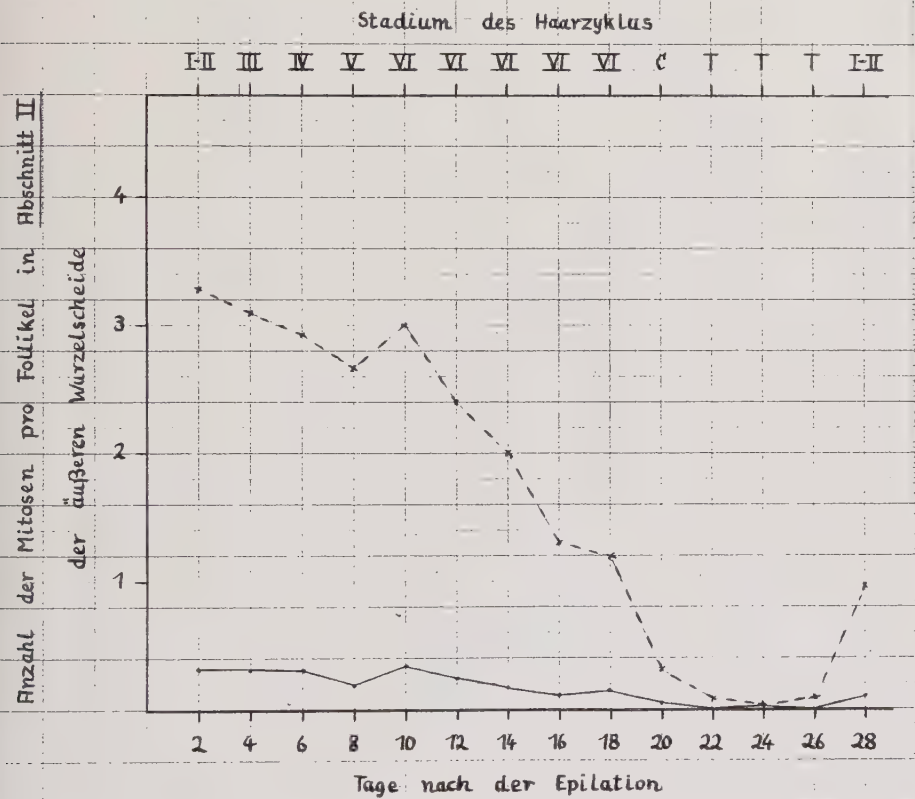
Abb. 3

Durchschnittliche Mitosenzahlen pro Follikel in Abschnitt II der äußeren Wurzelscheide während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarwachstumszyklus.

Gestrichelte Linie = Kurve der mit Colcemid behandelten Tiere.

Ausgezogene Linie = Kurve der unbehandelten Tiere.

I-VI = Anagen I-VI, C = Catagen, T = Telogen.



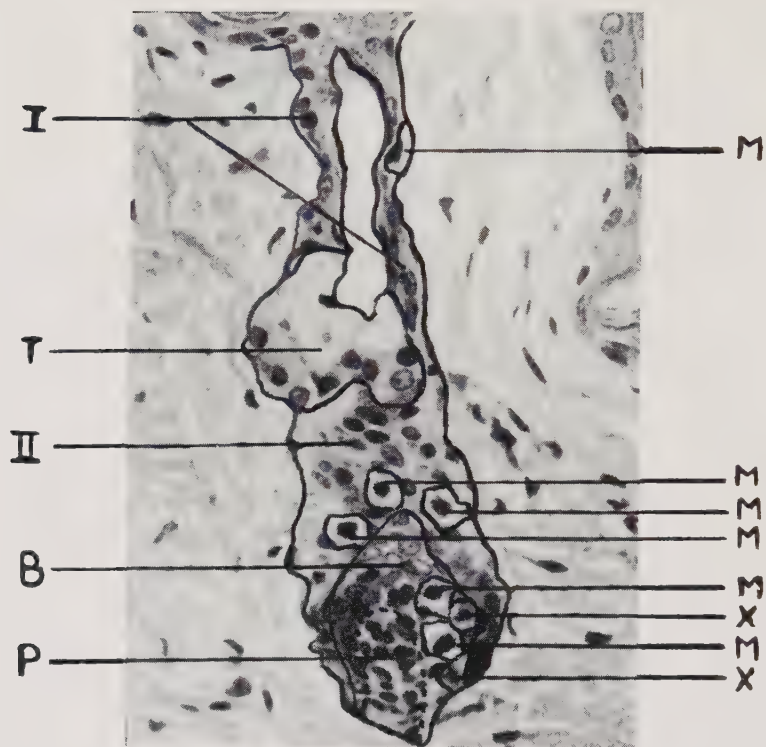


Abb. 4

Längsschnitt durch einen Haarfollikel einer mit Colcemid behandelten Albinomaus (Tier 2c) am 4. Tag nach der Epilation (Anagen III). Der oberhalb der Talgdrüse gelegene Abschnitt der äußeren Wurzelscheide (I) enthält 1 Mitose (M). Im unterhalb der Talgdrüse gelegenen Abschnitt der äußeren Wurzelscheide (II) befinden sich 3 Mitosen, während im basalen Ende des Follikels, dem noch nicht vollständig entwickelten Bulbus (B), 2 Mitosen deutlich zu erkennen sind. Bei der Betrachtung im Mikroskop sind noch 2 weitere Mitosen (X) im Bulbus zu sehen, die auf der photographischen Abbildung nicht so klar zum Vorschein kommen.

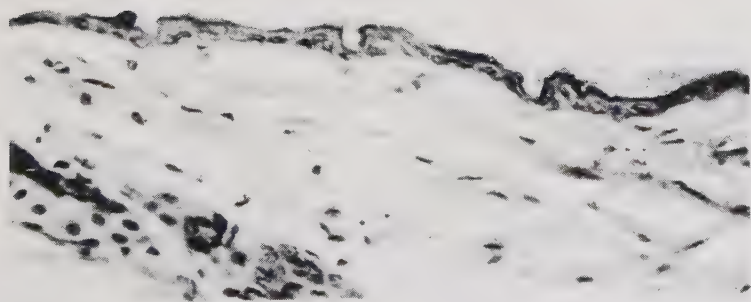
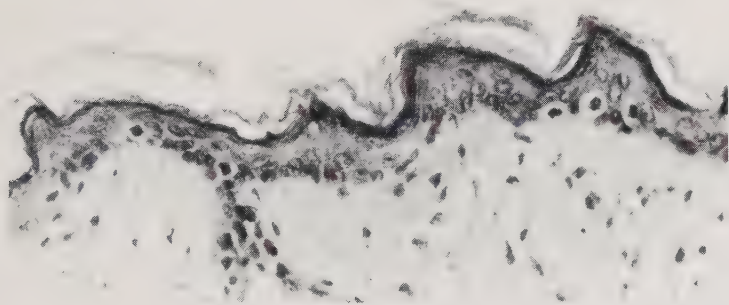
P = Papille, T = Talgdrüse.

Abb. 5

Epidermis einer mit Colcemid behandelten Albinomaus (Tier 2c) am 4. Tag nach der Epilation (Anagen III). Auf dem Schnitt sind 6 in der Metaphase blockierte Mitosen zu sehen, die in der basalen Schicht (Stratum germinativum) liegen. Das Stratum spinosum ist 1-2 Zellagen dick, ebenso das Stratum granulosum. Ein Stratum lucidum ist auf dieser Aufnahme nicht deutlich zu erkennen.

Abb. 6

Epidermis einer mit Colcemid behandelten Albinomaus (Tier 10c) am 20. Tag nach der Epilation (Catagen). Auf dem Schnitt ist keine Mitose zu sehen. Die Epidermis ist außerordentlich dünn und zeigt keinen geschichteten Aufbau mehr. Sie weist bis zum Stratum corneum praktisch nur noch eine Zellschicht auf.



VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allen, E. (1937): Reactions of the genital tissues to estrogens. Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 5, 104-110.
2. Andreassen, E. (1953): Cyclic changes in the skin of the mouse. Acta path. et microbiol. scandinav. 32, 157-163.
3. Andrew, W. & Andrew, N. V. (1949): Lymphocytes in the normal epidermis of the rat and of man. Anat. Record 104, 217-241.
4. Biagini, C. (1949): Analisi biometrica della pelle normale e della pelle iperplastica di topi geneticamente omogenei. Riv. Biol. 41, 489-506.
5. Blumenfeld, C. M. (1939): Periodic Mitotic Activity in the Epidermis of the Albino Rat. Science 90, 446-447.
6. Blumenfeld, C. M. (1942): Normal and abnormal mitotic activity.
I. Comparison of periodic mitotic activity in epidermis, renal cortex and submaxillary salivary gland of the albino rat. Arch. Path. 33, 770-776.
7. Borodach, G. S. & Montagna, W. (1956): Fat in skin of the mouse during cycles of hair growth. J. Invest. Dermatol. 26, 229-232.
8. Borum, K. (1954): Hair pattern and Hair Succession in the Albino Mouse. Acta path. et microbiol. scandinav. 34, 521, 541.
9. Braun-Falco, O. (1958): The Histochemistry of the Hair Follicle, In: "The Biology of Hair Growth". Hrsg. v. W. Montagna und R. A. Ellis, Academic Press, New York, S. 65-90.
10. Braun-Falco, O. & Georgiev, G. (1959): Nicht veröffentlicht.
11. Braun-Falco, O. & Theisen, H. (1959): Über die Wirkung von Enzyminhibitoren auf das Haarwachstum bei Ratten. Arch. klin. u. exper. Dermatol. 208, 317-324.
12. Brues, A. M. (1936): The effect of colchicine on regenerating liver. J. Physiol., Lond., 86, 63P-64P. (Proceedings of the Physiological Society, February 15, 1936).
13. Bullough, H. F. (1943): Cyclical changes in the skin of the mouse during the oestrous cycle. J. Endocrinol. 3, 280-287.
14. Bullough, H. F. (1947): Epidermal Thickness Following Oestrone Injections in the Mouse. Nature, Lond., 159, 101-102.
15. Bullough, W. S. (1946): Mitotic activity in the adult female mouse, *Mus musculus* L. A study of its relation to the oestrous cycle in normal and abnormal conditions. Phil. Trans. Roy. Soc., Lond., Ser. B, Biol. Sc., 231, 453-516.

16. Bullough, W. S. (1948 a): Mitotic activity in the adult male mouse, *Mus musculus* L. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping. *Proc. Roy. Soc. B* 135, 212-233.
17. Bullough, W. S. (1948 b): The effects of experimentally induced rest and exercise on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L. *Proc. Roy. Soc. B* 135, 233-242.
18. Bullough, W. S. (1949 a): The effects of high and low temperatures on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L. *J. Exper. Biol.* 26, 76-82.
19. Bullough, W. S. (1949 b): The relation between the epidermal mitotic activity and the blood-sugar level in the adult male mouse, *Mus musculus* L. *J. Exper. Biol.* 26, 83-99.
20. Bullough, W. S. (1949 c): Age and mitotic activity in the male mouse, *Mus musculus* L. *J. Exper. Biol.* 26, 261-286.
21. Bullough, W. S. (1949 d): The action of colchicine in arresting epidermal mitosis. *J. Exper. Biol.* 26, 287-291.
22. Bullough, W. S. (1950 a): Epidermal mitotic activity in the adult female mouse. *J. Endocrinol.* 6, 340-349.
23. Bullough, W. S. (1950 b): The mitogenic actions of starch and oestrone on the epidermis of the adult mouse. *J. Endocrinol.* 6, 350-361.
24. Bullough, W. S. (1952): The energy relations of mitotic activity. *Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc.* 27, 133-168.
25. Bullough, W. S. & Eisa, E. A. (1950): The diurnal variations in the tissue glycogen content and their relation to mitotic activity in the adult male mouse. *J. Exper. Biol.* 27, 257-263.
26. Bullough, W. S. & Laurence, E. B. (1958): The Mitotic Activity of the Follicle. In: "The Biology of Hair Growth". Hrsg. v. W. Montagna und R. A. Ellis, Academic Press, New York, S. 171-187.
27. Butcher, E. O. (1934): The hair cycles in the albino rat. *Anat. Record* 61, 5-19.
28. Butcher, E. O. (1951): Development of the pilary system and the replacement of hair in mammals. *Ann. New York Acad. Sci.* 53, 508-516.
29. Butcher, E. O. & Grokoest, A. W. (1941): The influence of tissue fluid on hair growth. *Growth* 5, 175-181.
30. Carleton, A. (1934): A rhythmical periodicity in the mitotic division of animal cells. *J. Anat., Lond.*, 68, 251-263.
31. Chase, H. B. (1946): Greying induced by x-rays in the mouse. *Genetics* 31, 213-214.
32. Chase, H. B. (1949): Greying of hair. I. Effects produced by single doses of x-rays on mice. *J. Morph.* 84, 57-80.

33. Chase, H.B. (1954): Growth of the hair. *Physiol.Revs.* 34, 113-126.
34. Chase, H.B. (1955): The physiology and histochemistry of hair growth. *J. Soc.Cosmetic Chemists* 4, 9-14.
35. Chase, H.B. (1958): The Behavior of Pigment Cells and Epithelial Cells in the Hair Follicle. In: "The Biology of Hair Growth". Hrsg. v. W. Montagna und R.A.Ellis, Academic Press, New York, S.229-237.
36. Chase, H.B., Montagna, W. & Malone, J.D. (1953): Changes in the skin in relation to the hair growth cycle. *Anat.Record* 116, 75-82.
37. Chase, H.B., Rauch, H. & Smith, V.W. (1951): Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. *Physiol.Zool.* 24, 1-8.
38. Collins, H.H. (1918): Studies of normal moult and of artificially induced regeneration of pelages in *Peromyscus*. *J.Exper.Zool.* 27, 73-93.
39. Cooper, Z.K. & Franklin, H.C. (1940): Mitotic rhythm in the epidermis of the mouse. *Anat.Record* 78, 1-8.
40. Danneel, R. (1931): Die Entwicklung der Haare bei der Ratte. *Zs. Morph. u.Ökol. Tiere* 20, 733-754.
41. David, L.T. (1934): Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse (*Mus musculus*). I. Skin folds. II. Precocious hair regeneration. III. Reactions to benzyl mercaptan. IV. Skin grafts and parabiosis. *J.Exper.Zool.* 68, 501-518.
42. Dieke, S.H. (1947): Pigmentation and hair growth in black rats, as modified by the chronic administration of thiourea, phenylthiourea and alpha-naphtyl thiourea. *Endocrinology* 40, 123-136.
43. Dieke, S.H. (1948): The effects of removing various endocrine glands on the hair cycles of black rats. *Endocrinology* 42, 315-319.
44. Dry, F.W. (1926): The coat of the mouse (*Mus musculus*). *J.Genetics* 16, 287-340.
45. Durward, A. & Rudall, K.M. (1949): Studies on hair growth in the rat. *J.Anat., Lond.*, 83, 325-335.
46. Durward, A. & Rudall, K.M. (1950): Experiments on hair growth in the rat. *J.Anat., Lond.*, 84, 66.
47. Dustin, A.P. (1925): La pycnose expérimentale - ou crise caryoclasique - réalisée par l'injection de dérivés de l'aniline. *Compt.rend.Hebdom. Séa et Mém.Soc.Biol., Paris*, 93, 465-467.
48. Dustin, A.P. (1929): Les poisons caryoclasiques, moyens d'analyse cytophysiologique. *Arch.d'Anat. microscop., Paris*, 25, 37-48.
49. Dustin, A.P. (1939): A propos des applications des poisons caryoclasiques à l'étude des problèmes de pathologie expérimentale, de cancerologie et de l'endocrinologie. *Arch.exper.Zellforsch.* 22, 395-407.

50. Dustin, P. (1947): Some new aspects of mitotic poisoning. *Nature, Lond.*, 159, 794-797.
51. Flemming, W. (1884): Zur Kenntnis der Regeneration der Epithelien beim Säugethier. *Arch.mikroskop.Anat.*, Berlin, 23, 148-154.
52. Fraser, A. S. (1951): Growth of the mouse coat. *J.Exper.Zool.* 117, 15-29.
53. Fraser, D. A. (1928): The Development of the Skin of the Back of the Albino Rat until the Eruption of the first Hairs. *Anat.Record* 38, 203-224.
54. Fular, W. (1955): Der Zellersatz in der menschlichen Epidermis. *Gegenbauers Morphol. Jahrbuch* 96, 1-13.
55. Gibbs, H. F. (1941): A study of the post-natal development of the skin and hair of the mouse. *Anat.Record* 80, 61-81.
56. Giovannini, S. (1890): De la régénération des poils après l'épilation. *Arch.mikroskop.Anat.*, Berlin, 36, 528-564.
57. Goodman, L. & Gilman, A. (1941): "The Pharmacological Basis of Therapeutics. A Textbook of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics for Physicians and Medical Students". The Macmillan Company, New York, S.239-241.
58. Griesemer, R. D. (1956): Change in enzyme activity and ribonucleic acid concentration within the epidermal cell of the rat during the growth stage of the hair cycle. *J.Biophysic.and Biochemic.Cytol.* 2, 523-530.
59. Haddow, A., Elsen, L. A., Roe, E. M. F., Rudall, K. M. & Timmis, G. M. (1945): Artificial production of coat colour. Its relation to pattern in the growth of hair. *Nature, Lond.*, 155, 379-381.
60. Haddow, A. & Rudall, K. M. (1945): Artificial coat colouration and the growth of hair. *Endeavour* 4, 141-147.
61. Hammett, E. S. (1931): The proliferative reaction of the skin to sulphydryl and its biological significance. *Protoplasm* 13, 331-347.
62. Hanson, J. (1947): The histogenesis of the epidermis in the rat and mouse. *J.Anat.* 81, 174-197.
63. Hoepke, H. (1927): Die Haut. In: "Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen". Hrsg. v. W.v. Möllendorff, Bd.3, T.1, 1-116. Verlag Springer, Berlin.
64. Klinken-Rasmussen, L. (1954a): Quantitative morphological studies on cyclic changes in the mouse skin with special reference to carcinogenesis. 1. Cell counts in the epidermis and hair follicles during the first two hair cycles. *Acta pathol. microbiol.scandinav.* 34, 313-328.

65. Klinken-Rasmussen, L. (1954 b): Quantitative morphological studies on cyclic changes in the mouse skin with special reference to carcinogenesis. 2. Mitotic activity in the epidermis and hair follicles during the first two hair cycles. *Acta path. et microbiol.scandinav.* 35, 523-536.
66. Küntzel, A., Vago, C. & Seitz, A. (1937): Über den Bau der Haarwurzel bei Papillenhaaren und Kolbenhaaren. *Collegium* 11, 85-96.
67. Leblond, C.P. & Stevens, C.E. (1948): The constant renewal of the intestinal epithelium in the albino rat. *Anat.Record* 100, 357-377.
68. Loeb, L. & Haven, F.L. (1927): Effect of cyclic changes in female guinea pig on cell proliferation in epidermis. *Proc.Soc.Exper.Biol. and Med.* 24, 898-899.
69. Loeb, L. & Haven, F.L. (1929): Quantitative studies on the growth of the epidermis. *Anat. Record* 42, 217-241.
70. Lord, E. (1947): The use of range in place of standard deviation in the t-test. *Biometrika, Lond.*, 34, 41-67.
71. Mohn, M.P. (1958): The Effect of Different Hormonal States on the Growth of Hair in Rats. In: "The Biology of Hair Growth". Hrsg.v. W. Montagna und R.A.Ellis, Academic Press, New York, S.335-398.
72. Montagna, W. (1952): The cytology of mammalian epidermis and sebaceous glands. *Intern.Rev.Cytol.* 1, 265-304.
73. Montagna, W. (1956): "The Structure and Function of Skin". Academic Press, New York.
74. Montagna, W., Chase, H.B. & Hamilton, J.B. (1951): The distribution of glycogen and lipids in human skin. *J.Invest.Dermatol.* 17, 147-157.
75. Montagna, W., Chase, H.B. & Lobitz, W.C. (1952): Histology and cytochemistry of human skin. II. The distribution of glycogen in the epidermis, hair follicles, sebaceous glands and eccrine sweat glands. *Anat.Record* 114, 231-248.
76. Montagna, W. & van Scott, E.J. (1958): The Anatomy of the Hair Follicle. In: "The Biology of Hair Growth". Hrsg.v. W. Montagna und R.A. Ellis, Academic Press, New York, S.39-64.
77. Mottram, J.C. (1945): Effect of Change of Coat on the Growth of Epidermal Warts in Mice. *Nature, Lond.*, 155, 729-730.
78. Myers, R.J. & Hamilton, J.B. (1951): Regeneration and rate of growth of hairs in man. *Ann. New York Acad. Sci.* 53, 562-568.
79. Ohnacker, Hans (1960): Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. *Med.Diss.*, Mainz.

80. Ortiz-Picon, J. M. (1933): Über Zellteilungsfrequenz und Zellteilungs-rhythmus in der Epidermis der Maus. Zs. Zellforsch. 19, 488-509.
81. Patzelt, V. (1926): Zum Bau der menschlichen Epidermis. Jahrb.f. Morphol.u.mikroskop.Anat., Abt.2: Zs. mikroskop.-anat.Forsch. 5, 371-462.
82. Schwanzitz, J. (1938): Untersuchungen zur Morphologie und Physiologie des Haarwechsels beim Hauskaninchen. Zs. Morph.u.Ökol. Tiere 33, 496-526.
83. Segall, A. (1918): Über die Entwicklung und den Wechsel der Haare beim Meerschweinchen (*Cavia cobaya* Schreb). Arch.mikroskop. Anat., Berlin, 91, 218-291.
84. Sentein, P. (1942 a): Action de la colchicine sur la division cellulaire au cours du développement du Triton. Montpellier méd. 21-22, 491-492.
85. Sentein, P. (1942 b): Action expérimentale de la colchicine sur la mitose chez quelques batraciens anoures à l'état adulte et au cours du développement. Montpellier méd. 21-22, 494-495.
86. Sentein, P. (1943 a): Action de la colchicine sur les mitoses de maturation chez le Triton. Compt.rend. Séa.Soc.Biol., Paris. 137, 132-133.
87. Sentein, P. (1943 b): Mode d'action de la colchicine sur la caryocinèse de *Molge palmata* Schneid. Compt.rend. Séa. Soc. Biol., Paris, 137, 133-134.
88. Sentein, P. (1946): L'association de la colchicine à la radiothérapie dans la thérapeutique des tumeurs malignes. J.de Radiol. et d'Electrol., Paris. 27, 540-541.
89. Shipman, M., Chase, H.B. & Montagna, W. (1955): Glycogen in the skin of the mouse during cycles of hair growth. Proc.Soc.Exper. Biol. and Med. 88, 449-451.
90. Stöhr, Ph. (1903): Entwicklungsgeschichte des menschlichen Wollhaares. Anat. Hefte 23, 1-66.
91. Storey, W.F. & Leblond, C.P. (1951): Measurement of the rate of proliferation of epidermis and associated structures. Ann.New York Acad. Sci. 53, 537-545.
92. Thuringer, J. M. (1924): Regeneration of stratified squamous epithelium. Anat.Record 28, 31-44.
93. Trotter, H. (1928): Hair growth and shaving. Anat.Record 37, 373-379.
94. Wolbach, S.B. (1951): The hair cycle of the mouse and its importance in the study of sequences of experimental carcinogenesis. Ann. New York Acad.Sci. 53, 517-536.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Dr. med. W. Ohnacker und seiner Ehefrau Traudl, geb. Fleischer, wurde ich, Helmut Ohnacker, am 31.3.1936 in Gießen geboren. Vom Herbst 1942 bis Frühjahr 1945 besuchte ich die Volksschule in Zell/Mosel, vom Herbst 1945 bis Frühjahr 1946 die Volksschule in Oppenheim/Rhein, von Mai 1946 bis Dezember 1947 die Oberschule für Jungen in Oppenheim/Rhein und von Januar 1948 bis März 1954 das Staatliche Gymnasium in Alzey. Im März 1954 bestand ich am Staatlichen Gymnasium in Alzey das Abitur. Ab Mai 1954 belegte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Medizin, wo ich auch im Oktober 1956 die ärztliche Vorprüfung bestand. Zur Zeit befinde ich mich im 6.klinischen Semester meines Medizinstudiums.

